

# Skeletale Manifestationen der systemischen Sklerose

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Filiz Özden  
aus Nienburg an der Weser

Gießen 2010

Aus dem Zentrum für Innere Medizin  
Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner  
Universitätsklinikum Gießen  
Justus-Liebig-Universität Gießen

Gutachter: PD Dr. med. Robert Dinser  
Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler  
  
Tag der Disputation: 17.11.2010

## **Erklärung**

Ich erkläre:

Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen, den 17.05.2010

Filiz Özden

Meinen lieben Eltern



## **Inhalt**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1</b>	<b>DEFINITION.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE UND KLASSIFIKATION.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3</b>	<b>ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4</b>	<b>KLINISCHE SYMPTOMATOLOGIE .....</b>	<b>10</b>
<b>1.5</b>	<b>THERAPIE UND PROGNOSE.....</b>	<b>11</b>
<b>1.6</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT .....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>KOLLEKTIV UND METHODIK.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>PATIENTENKOLLEKTIV UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2</b>	<b>DATENERHEBUNG .....</b>	<b>16</b>
2.2.1	FORM DER SKLERODERMIE .....	17
2.2.2	ACR-KRITERIEN.....	17
2.2.3	GRAD DER HAUTSKLEROSIERUNG.....	18
2.2.4	VASKULÄRE BETEILIGUNG .....	19
2.2.5	LUNGENBETEILIGUNG .....	19
2.2.6	HERZBETEILIGUNG.....	19
2.2.7	NIERENBETEILIGUNG .....	19
2.2.8	BETEILIGUNG DER MUSKULATUR .....	20
2.2.9	ENTZÜNDLICHE GELENKBETEILIGUNG.....	20
2.2.10	IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE .....	21
2.2.11	LABORCHEMISCHE UND IMMUNSEROLOGISCHE UNTERSUCHUNG .....	22
<b>2.3</b>	<b>DATENERHEBUNG DER SLE-PATIENTEN.....</b>	<b>22</b>
<b>2.4</b>	<b>STATISTIK .....</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....</b>	<b>25</b>
3.1.1	ALLGEMEINE DATEN.....	25
3.1.2	KRANKHEITSSCHWERE (ORGANBEFALLSMUSTER).....	27

3.1.3	THERAPIE .....	30
<b>3.2</b>	<b>AXIALER GELENKBEFALL BEI SKLERODERMIE .....</b>	<b>33</b>
3.2.1	ALLGEMEINE BESCHREIBUNG IM VERGLEICH ZU SLE / ÜK.....	33
3.2.2	ANALYSE IN BEZUG AUF SKLERODERMIE-SUBTYP.....	34
3.2.3	VERGLEICH VON PATIENTEN MIT / OHNE AXIALEN BEFALL.....	35
3.2.3.1	Organbeteiligung.....	37
3.2.3.2	Therapie .....	37
3.2.4	BEISPIELE AXIALER RÖNTGENBEFUNDE .....	39
3.2.5	BEISPIELE AXIALER MRT-BILDER .....	46
<b>3.3</b>	<b>PERIPHERER GELENKBEFALL BEI SKLERODERMIE .....</b>	<b>49</b>
3.3.1	ALLGEMEINE BESCHREIBUNG IM VERGLEICH ZU SLE / ÜK.....	49
3.3.2	ANALYSE IN BEZUG AUF SKLERODERMIE-SUBTYP.....	54
3.3.3	VERGLEICH VON PATIENTEN MIT / OHNE PERIPHEREN BEFALL .....	54
3.3.3.1	Organbeteiligung.....	56
3.3.3.2	Therapie .....	57
3.3.4	BEISPIELE PERIPHERER RÖNTGENBEFUNDE .....	60
3.3.5	BEISPIELE PERIPHERER MRT-BILDER .....	75
<b>3.4</b>	<b>SKLERODERMIE-FORMEN .....</b>	<b>77</b>
3.4.1	CHARAKTERISTIKA DER PATIENTEN.....	77
3.4.2	ORGANBETEILIGUNG.....	78
3.4.3	AUTOANTIKÖRPER .....	79
<b>3.5</b>	<b>LABORCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN .....</b>	<b>81</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>83</b>
<b>4.1</b>	<b>EINBLICK IN DIE GEGENWÄRTIGE STUDIENLAGE .....</b>	<b>83</b>
<b>4.2</b>	<b>DISKUSSION DER HAUPTBEFUNDE .....</b>	<b>85</b>
4.2.1	HÄUFIGE PERIPHERE ARTHRITIDEN.....	85
4.2.2	HINWEISE FÜR SPONDYLARTHROPATHIEN .....	93
<b>4.3</b>	<b>DISKUSSION DER NEBENBEFUNDE.....</b>	<b>96</b>
4.3.1	CHARAKTERISIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS .....	96
4.3.2	SKLERODERMIE-FORMEN.....	100
4.3.3	THERAPIE .....	104

<b>4.4</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>106</b>
<b>4.5</b>	<b>BEDEUTUNG DER STUDIE UND AUSBLICK .....</b>	<b>107</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>110</b>
<b>6</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>112</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>114</b>
<b>7.1</b>	<b>ZEITSCHRIFTARTIKEL .....</b>	<b>114</b>
<b>7.2</b>	<b>LEHRBÜCHER.....</b>	<b>121</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>122</b>
<b>8.1</b>	<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>122</b>
<b>8.2</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>124</b>
<b>8.3</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>130</b>
<b>8.4</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>132</b>
<b>8.5</b>	<b>PRÄSENTATION VON TEILEN DER DISSERTATION .....</b>	<b>134</b>
<b>8.6</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>135</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Definition**

Die systemische Sklerose (SSc / Sklerodermie) ist eine Erkrankung des rheumatischen Formenkreises, deren Ausprägung interindividuellen Schwankungen unterworfen ist ('Hunzelmann et al. 2008; Saar & Müller-Ladner 2006). Die zu den Kollagenosen gehörende SSc ist eine seltene chronische Multisystemerkrankung des Bindegewebes mit Akkumulation von Kollagen und voranschreitender Fibrose der Haut, der Gefäße und der inneren Organe, einschließlich des Gastrointestinaltraktes, der Lungen, des Herzens und der Nieren (Hettenkofer 2003; Manger et al. 2005; Saar & Müller-Ladner 2006). Weitere Kennzeichen sind eine abnorme Aktivierung des Immunsystems und obliterierende Angiopathie mit Haut- und Organinfarkten (Arastéh et al. 2009; Manger et al. 2005). Die SSc zeigt eine große individuelle Variabilität sowohl im Ausmaß der Haut- und Organbeteiligung als auch im Krankheitsverlauf und in der Prognose (Braunwald et al. 2001; 'Hunzelmann et al. 2008). Außerdem kann es zu muskuloskeletalen Beteiligungen kommen, welche sich unter anderem als Arthralgien oder Arthritiden äußern können (Braunwald et al. 2001; Saar & Müller-Ladner 2006). Arthritiden sind ein häufiger Grund für immunmodulatorische Therapien. Allerdings sind die Häufigkeit und der Schweregrad dieses skeletalen Befalls bisher nicht gut definiert und werden kontrovers diskutiert (La Montagna et al. 2005). Im Sinne einer Hypothesen generierenden Arbeit wurde hier die Häufigkeit von peripherer und axialer Arthritis in einem stationären Sklerodermie-Kollektiv retrospektiv untersucht.

## **1.2 Epidemiologie und Klassifikation**

Sowohl Inzidenz als auch Prävalenz der SSc werden vermutlich zu niedrig geschätzt, da Patienten mit frühen und atypischen Krankheitsverläufen oft übersehen werden (Braunwald et al. 2001). Die Prävalenz der SSc beträgt etwa 5-20 Fälle auf 100.000 Einwohner und zählt damit zu den seltenen rheumatischen Erkrankungen. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter und ergibt etwa zwei bis fünf Fälle auf 100.000 Einwohner (Saar & Müller-Ladner 2006). Wie bei den meisten rheumatologischen Erkrankungen betrifft die Erkrankung bevorzugt Frauen (etwa 3-

10:1). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem dritten und fünften Lebensjahrzehnt (Arastéh et al. 2009; Braunwald et al. 2001).

Die internationale Einteilung der SSc erfolgt prinzipiell in eine limitierte Verlaufsform und eine diffuse Verlaufsform. Bei beiden Formen kommt es häufig zu einer Beteiligung der inneren Organe. Die diffuse Verlaufsform (dSSc) zeichnet sich durch die schnelle Progression einer Hautverdickung der proximalen und distalen Extremitäten, des Gesichts und des gesamten Körperstamms aus. Eine Raynaud-Symptomatik besteht oft erst kurze Zeit, häufig können Anti Topoisomerase 1 Antikörper (Scl-70) nachgewiesen werden. Bei der limitierten Verlaufsform (lSSc) beschränkt sich die Fibrose der Haut auf Partien distal der Ellenbogen bzw. Kniegelenke, wobei die Gesichtshaut und der Hals mitbeteiligt sein können. Die Erkrankung schreitet meist langsam voran. In den meisten Fällen besteht seit mehreren Jahren eine Raynaud-Symptomatik. Typisch ist der Nachweis von Anti Centromer Antikörpern (ACA). Das so genannte CREST-Syndrom stellt eine Sonderform der limitierten Form dar und ist eine Kombination aus Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ö(E)sophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien (Arastéh et al. 2009; Braunwald et al. 2001; LeRoy et al. 1988; Saar & Müller-Ladner 2006).

Die Klassifikationskriterien der systemischen Sklerose der American Rheumatism Association (jetzt: American College of Rheumatology) von 1980 lauten:

- Hauptkriterien: Skleroderme Hautveränderungen proximal der MCP (Metacarpophalangealgelenke) oder MTP (Metatarsophalangealgelenke)
- Nebenkriterien: Sklerodaktylie, Narben oder Substanzverlust der distalen Finger-(Zehen-)Weichteile, bilaterale basale Lungenfibrose

Wenn entweder das Hauptkriterium oder mindestens zwei der Nebenkriterien erfüllt sind, ist die Klassifikation der Erkrankung als SSc erfüllt (Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee 1980).

### **1.3 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie und die Pathogenese der Erkrankung sind bisher auf Grund der extremen Komplexität nicht vollständig geklärt und es herrscht in vielen Punkten Uneinigkeit (Arastéh et al. 2009; Braunwald et al. 2001; Herold 2007; Hettenkofer 2003; Kowal-Bielecka et al. 2009). Eine genetische Prädisposition, weitere endogene Faktoren, sowie eine Triggerung durch Chemikalien und Quarzstaub werden diskutiert. Von zentraler Bedeutung sind die Aktivierung des humoralen Immunsystems und eine Störung des zellulären Immunsystems mit resultierender Intimazellproliferation mit Gefäßokklusionen, Fibroblasten-Aktivierung und Stimulation der Matrix-Synthese. Die Fibroblasten produzieren übermäßig Kollagen und lagern es perivaskulär ab (Manger et al. 2005). Die Vaskulopathie zeigt sich klinisch als Raynaud-Phänomen, als Zeichen der gestörten Durchblutungsregulation und führt letztendlich zu einer chronischen Ischämie (Braunwald et al. 2001).

Zusammenfassend tragen zu den pathologischen Veränderungen der Haut der SSc-Patienten bei:

1. die gesteigerte Fibroblasten-Aktivität,
2. die funktionelle und strukturelle Gefäßveränderung,
3. die immunologischen Mechanismen.

### **1.4 Klinische Symptomatologie**

Typisches Symptom ist eine Verdickung und Verhärtung der Haut an Händen und Füßen, die bei der diffusen Form auch die distalen Extremitäten, den Körperstamm und das Gesicht betrifft (Braunwald et al. 2001; Hettenkofer 2003; Manger et al. 2005). Durchblutungsstörungen durch Verengung der Blutgefäße führen oft zu anfallsweise auftretenden Weiß-, Blau- und Rotverfärbungen (Raynaud-Phänomen) der Finger oder Zehen und können Geschwüre an den Fingerspitzen und Zehen hervorrufen. Der Ablauf durch alle drei Farbphänomene („Tricolore“) reflektiert die Pathogenese der Erkrankung mit Vasokonstriktion, Ischämie und Reperfusion (Arastéh et al. 2009; Braunwald et al. 2001; Saar & Müller-Ladner 2006). Bei der SSc können neben Hautveränderungen auch die inneren Organe beteiligt sein, insbesondere der Gastrointestinaltrakt, die Lunge, die Nieren und das Herz (Hunzelmann et al. 2008). In Abhängigkeit vom Organbefall

zeigt sich ein sehr variables klinisches Bild. Zum Beispiel können Luftnot, Schluckstörungen und Sodbrennen auf eine Beteiligung von Lungen und Speiseröhre hinweisen. Als eine der schwerwiegendsten Komplikationen der SSc ist die Entwicklung einer renalen Krise zu betrachten. Eine renale Krise bedeutet das Neuauftreten von zunehmendem Bluthochdruck und / oder rasch progressivem oligurischen Nierenversagen im Verlauf der Erkrankung. Die Einführung einer effektiven Therapie für die renale Krise sowie die Möglichkeit der Hämodialyse haben die Prognose für die renale Beteiligung allerdings stark verbessert (Braunwald et al. 2001). Zu einer Beteiligung des Herzens kommt es z.B. in Form einer Beteiligung des Reizleitungssystems, einer zunehmenden Myokardfibrose mit konsekutiver Herzinsuffizienz, einer diastolischen Funktionsstörung oder eines Perikardergusses (Saar & Müller-Ladner 2006). Die Todesursache ist aktuell am häufigsten auf die pulmonale Beteiligung zurückzuführen. An erster Stelle steht die Pulmonal Arterielle Hypertonie, gefolgt von der Lungenfibrose (Braunwald et al. 2001).

## **1.5 Therapie und Prognose**

Auf Grund der Variabilität des Verlaufes der Erkrankung stellt die Therapie der SSc eine Herausforderung dar (Kowal-Bielecka et al. 2009; Saar & Müller-Ladner 2006). Die Therapie der SSc ist oft schwierig und es gibt kein etabliertes und standardisiertes Therapieregime (Arastéh et al. 2009; Avouac et al. 2009; Baenkler et al. 2008; Blank et al. 2006). Obwohl die SSc nicht geheilt werden kann, stellt die Behandlung der betroffenen Organsysteme eine wichtige Säule der Therapie dar. Dabei steht die Vorbeugung der Entwicklung der Gefäßläsionen, der Hautatrophie und der Fibrosierung durch eine frühe Reduktion des Entzündungsprozesses als Behandlungsmaßnahme im Vordergrund (Braunwald et al. 2001).

Die Therapie der SSc ist auf Grund der unklaren Pathologie, der Heterogenität des Erkrankungsbeginns, der Beteiligung wichtiger Organe und der Progression und Variabilität des Verlaufs sehr anspruchsvoll (Kowal-Bielecka et al. 2009). Eine aktive Lungenfibrose oder Alveolitis wird beispielsweise mit Immunmodulatoren wie Azathioprin oder mit Cyclophosphamid behandelt (Arastéh et al. 2009; Blank et al. 2006; Kowal-Bielecka et al. 2009; Saar & Müller-Ladner 2006). Die Möglichkeiten zur Behandlung der mit einer hohen Morbidität und Mortalität

assoziierten PAH haben sich in den letzten Jahren um einige Substanzen erweitert. Positive Wirkungen scheinen für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten zu gelten (Arastéh et al. 2009; Kowal-Bielecka et al. 2009; Saar & Müller-Ladner 2006). Sollte es zur Ausbildung einer renalen Krise kommen, steht die Nephroprotektion und eine rasche Blutdrucksenkung im Vordergrund. Hierbei sollten ACE-Hemmer zum Einsatz kommen (Arastéh et al. 2009; Herold 2007; Kowal-Bielecka et al. 2009; Saar & Müller-Ladner 2006).

Neben den genannten Maßnahmen sind eine Reihe therapeutischer Hilfen verfügbar. So ist bei ausgeprägter Raynaud-Symptomatik ein Kälteschutz durch angemessene Kleidung erforderlich. Bewegungsübungen können eine Atrophie und Kontraktur der Muskulatur vorbeugen. Chirurgische Interventionen sind bei Kontrakturen und Fehlstellungen angezeigt (Arastéh et al. 2009). Nicht außer Acht zu lassen ist die psychische Belastung der Patienten. Hier sollte eine psychologische Betreuung angeboten werden (Saar & Müller-Ladner 2006).

Die Prognose ist u.U. erst nach langjähriger Beobachtung und Differenzierung in die einzelnen Untergruppen ISSc und dSSc möglich und vor allem vom Ausmaß der Organschädigung abhängig, besonders von Lunge, Herz und Nieren (Braunwald et al. 2001; Herold 2007). Die Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), der Komplikationen einer Nierenbeteiligung und eine rasche Progredienz der Hautbeteiligung sind hinsichtlich der Lebenserwartung als prognostisch ungünstig anzusehen (Arastéh et al. 2009; Braunwald et al. 2001; Hettenkofer 2003; Manger et al. 2005). Patienten mit ISSc haben eine bessere Prognose als Patienten mit dSSc (Arastéh et al. 2009; Braunwald et al. 2001; Hettenkofer 2003). Anzumerken ist aber, dass ein Teil der Patienten mit ISSc zu der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie neigen. Männliche Patienten mit dSSc, besonders mit einem späten Krankheitsbeginn, haben generell eine schlechtere Prognose. Während die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit der dSSc etwa 50-70% beträgt, verläuft die ISSc etwas günstiger (Arastéh et al. 2009; Braunwald et al. 2001; Manger et al. 2005). Die Hautveränderungen können sich auch spontan wieder in der umgekehrten Reihenfolge ihres Auftretens rückbilden, allerdings können auch Atrophien zurückbleiben (Braunwald et al. 2001).



## **1.6 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Da die Häufigkeit und der Schweregrad des skeletalen Befalls bisher nicht gut und genau definiert sind und es unterschiedliche Angaben in der Prävalenz gibt ('Baron et al. 1982; Bassett et al. 1981; Blocka et al. 1981; Brun et al. 1983; La Montagna et al. 2002; La Montagna et al. 2005; Lovell & Jayson 1979; Misra et al. 1995; Pope 2003; Tuffanelli & Winkelmann 1961), war das Ziel der hier vorgelegten Arbeit, an Hand einer retrospektiven monozentrischen Untersuchung die Häufigkeit und die Verteilung von peripherer und axialer Arthritis in einem stationären Sklerodermie-Kollektiv der Kerckhoff-Klinik zu analysieren. Die genaue Kenntnis und Beachtung eines möglichen skeletalen Befalls macht es leichter eine angemessene Therapie zu wählen.

Dahingehend wird der Schwerpunkt dieser Arbeit darin gelegt, die folgenden zwei Fragestellungen zu thematisieren:

**1) Wie häufig kommt es bei der SSc zu einem axialen Gelenkbefall?**

**2) Wie häufig kommt es bei der SSc zu einem peripheren Gelenkbefall?**

Im Zusammenhang mit diesen Hauptaspekten sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Wie häufig kommt es bei der SSc zu einer axialen und peripheren Gelenkbeteiligung im Vergleich zu zwei weiteren Kollagenosen?
2. Wie häufig kommt es zu einer axialen und peripheren Gelenkbeteiligung in den SSc-Subtypen?
3. Besteht ein Unterschied im Bezug auf Organbeteiligung und Therapie zwischen den Patientenkollektiven?
4. Besteht ein Unterschied im Bezug auf Organbeteiligung und Therapie zwischen Patienten mit und ohne Gelenkbeteiligung?
5. Wodurch sind die Patientenkollektive charakterisiert?
6. Wodurch sind die SSc-Subtypen charakterisiert?

7. Wie ist die Verteilung des skeletalen Befalls in den SSc-Subtypen?
8. Unterscheidet sich die Organbeteiligung in den SSc-Subtypen?
9. Unterscheidet sich das Antikörper-Profil in den SSc-Subtypen?
10. Bestehen Auffälligkeiten in den laborchemischen Untersuchungen in den analysierten Patientengruppen?

## **2 Kollektiv und Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsmethoden**

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 58 Patienten mit diffuser oder limitierter Sklerodermie als für die Abrechnung erfasster Hauptdiagnose, die im Zeitraum 01/2007 bis 02/2008 an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim in stationärer Behandlung waren, gesammelt und ausgewertet. Die Diagnose wurde an Hand der Kriterien des American College auf Rheumatology entsprechend der ACR-Klassifikation von 1980 und weiterer klinischer Symptome gestellt. Gemäß der ACR-Klassifikation und der anerkannten Klassifikation von LeRoy et al. (1988) der systemischen Sklerodermie wurden die Patienten den zwei Sklerodermie-Formen diffus und limitiert zugeordnet. Neben den aktenkundigen Befunden wurden für diese Patienten die vorhandenen Röntgenbilder analysiert.

Als Vergleichsgruppen dienten die im selben Zeitraum stationär behandelten Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE; n=43) als eine weitere Kollagenose und mit sklerodermieformen Veränderungen im Rahmen einer Überlappungskollagenose (ÜK; n=14). Somit gingen in die Evaluation 115 Datensätze ein.

## 2.2 Datenerhebung

Bei der Datenerhebung der Sklerodermie-Patienten und der Patienten mit einer Überlappungskollagenose wurden neben Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht die Anamnese für rheumatologische Erkrankungen in der Familie, zehn klinische und sechs laborchemische Parameter analysiert.

Zu den ausgewählten zehn klinischen Parametern gehören:

- Form der Sklerodermie
- ACR-Kriterien
- Grad der Hautsklerosierung
- Vaskuläre Beteiligung
- Lungenbeteiligung
- Herzbeteiligung
- Nierenbeteiligung
- Beteiligung der Muskulatur
- Entzündliche Gelenkbeteiligung
- aktuelle immunsuppressive Therapie

Die sechs laborchemischen und immunserologischen Parameter enthalten:

- Antinukleäre Antikörper (ANA)
- Anti Topoisomerase 1 Antikörper (Scl-70)
- Anti Centromer Antikörper (ACA)
- Humanes Leukozyten Antigen B27 (HLA B27)
- Rheumafaktor (RF)
- Cyclisches Citrullierendes Peptid (CCP)

Bei dieser Erfassung wurden die Parameter jeweils als normal oder pathologisch klassifiziert. Ein großer Teil der Daten war im Rahmen der Erfassung für das Deutsche Netzwerk für systemische Sklerose (DNSS) von 2003 und das Europäische Netzwerk für systemische Sklerose (EUSTAR = „EULAR Scleroderma

Trials and Research Group“) bereits abstrahiert verfügbar. EULAR wiederum steht für „European League Against Rheumatism“. Diese Daten wurden größtenteils prospektiv erfasst. Zusätzlich wurden anhand der EDV-Akte gezielt Befunde retrospektiv vervollständigt.

Die Röntgen-Zusatzdiagnostik wurde nach klinischer Notwendigkeit durchgeführt, die durch das behandelnde Ärzteteam entschieden wurde. Anschließend wurden die relevanten Röntgenbilder im Rahmen der Untersuchung durch PD Dr. med. Robert Dinser und durch mich nachbefundet.

### *2.2.1 Form der Sklerodermie*

Auch wenn es zwischen ihnen einige Überschneidungen gibt, lässt sich die systemische Sklerodermie in eine diffuse und eine limitierte (begrenzte) Form differenzieren. Während sich die diffuse Form (dSSc) über den gesamten Körper und das Gesicht ausbreitet, kommt es bei der limitierten Form (lSSc) zu einer Hautbeteiligung distal der Ellbogen bzw. des Knies, wobei die Gesichtshaut mitbeteiligt sein kann (LeRoy et al. 1988; Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee 1980).

Eine Unterform der limitierten Sklerodermie ist durch einen Symptomenkomplex, welcher mit dem Akronym CREST-Syndrom bezeichnet wird, gekennzeichnet. Es handelt sich um eine Kombination aus subkutaner Kalzinose (Calcinosis cutis), Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörung (esophagus (engl.) = Speiseröhre), Fingerverhärtung (Sklerodaktylie) sowie Teleangiektasien (bleibende Erweiterungen von kleinen Blutgefäßen der Haut, die nahe an der Oberfläche liegen) (Braunwald et al. 2001).

### *2.2.2 ACR-Kriterien*

Für die Klassifikation der Erkrankung als systemische Sklerodermie wurden vorläufige Kriterien von der American Rheumatism Association (jetzt: American College of Rheumatology) entwickelt. Demzufolge müssen mindestens ein Major-Kriterium oder zwei Minor-Kriterien erfüllt sein.

- Major-Kriterium: Skleroderme Hautveränderungen proximal der Fingergrundgelenke unter Einbeziehung der proximalen Extremitätenanteile, des Gesichts, des Halses oder des Rumpfes mit bilateralem und symmetrischem Befall.

- Minor-Kriterien: Sklerodaktylie, Fingerspitzenulcera bzw. Verlust des Subkutangewebes der Fingerspitzen, beidseitige basale Lungenfibrose.

Die Sensitivität dieser Kriterien wird mit 97 Prozent und die Spezifität mit 98 Prozent angegeben (Braunwald et al. 2001; Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee 1980).

Die Überlappungskollagenose ist ein Gattungsbegriff und umfasst die Mischkollagenose (Manger et al. 2005). Für die Mischkollagenose (MK) liegt Sharp et al. (1972) zufolge ein entsprechendes Klassifikationsschema vor. Mischkollagenosen sind charakterisiert durch klinische Manifestationen von mindestens zwei Systemerkrankungen mit deutlich überlappenden Befunden, die die ACR-Kriterien erfüllen, oder zeigen Besonderheiten einer noch undifferenzierten Kollagenose. Charakteristisch ist das Vorkommen von hochtitrigen nukleären Antikörpern gegen Ribonukleoproteine (U1-nRNP).

### *2.2.3 Grad der Hautsklerosierung*

Zur Einschätzung des Ausmaßes und des Schweregrades der Hautbeteiligung wird der modifizierte Rodnan Skin Score (mRSS) von Kahaleh et al. (1986) zu Hilfe genommen. Dabei wird der Körper in 17 verschiedene Areale eingeteilt (Gesicht, Thorax, Abdomen, Oberarme, Unterarme, Hände, Finger, Oberschenkel, Unterschenkel, Füße). Die Haut wird durch eine klinische Palpation beurteilt und zwischen Zeigefinger und Daumen zu einer Falte gezogen.

Der Hautdicke der 17 Körperareale wird entsprechend einer Skala von 0 bis 3 ein Wert zugeordnet:

Score 0= „normale“, nicht verdickte Haut;

Score 1= geringe Hautverdickung;

Score 2= mittelmäßige Hautverdickung, eine Hautverschiebung ist möglich;

Score 3= starke Hautverdickung, d.h. es kann keine Hautfalte mehr angehoben werden.

Die mRSS-Werte der einzelnen Areale werden addiert, somit kann eine maximale Summe von 51 erreicht werden. Ein mRSS>14 zählt zu den Aktivitätsparametern der SSc (Saar & Müller-Ladner 2006).

#### *2.2.4 Vaskuläre Beteiligung*

Dieser Parameter beinhaltet Finger- und Fingerspitzenulcera und Pits, Teleangiectasien und das Raynaud-Syndrom (Braunwald et al. 2001).

#### *2.2.5 Lungenbeteiligung*

Eine Lungenbeteiligung ist die häufigste Todesursache der SSc. Das häufigste Symptom ist die Dyspnoe mit trockenem Husten bei Belastung. Als Lungenbeteiligung zählt das Auftreten von Lungenfibrosen (LF) und / oder einer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH), wobei die Lungenfibrose vorwiegend bei Patienten mit dSSc, die PAH in ihrer primären Form bei Patienten mit ISSc auftritt (Braunwald et al. 2001).

#### *2.2.6 Herzbeteiligung*

Als Herzbeteiligung betrachteten wir das Auftreten einer Perikarditis, mit oder ohne Erguss, einer Störung des Reizleitungssystems, einer zunehmenden Myokard- / Endokardfibrose mit konsekutiver Herzinsuffizienz oder einer diastolischen Relaxationsstörung aus (Saar & Müller-Ladner 2006).

#### *2.2.7 Nierenbeteiligung*

Die Nierenbeteiligung schließt eine eingeschränkte Nierenfunktion ein, z.B. in Folge einer renalen Krise mit nephrogener Hypertonie. Des Weiteren zählen zu der Nierenbeteiligung u.a. eine glomeruläre Funktionsstörung sowie eine Nephritis (Saar & Müller-Ladner 2006).

### *2.2.8 Beteiligung der Muskulatur*

Ein weiterer Aspekt ist die Beteiligung der Skelettmuskulatur, charakterisiert durch Myalgie, Muskelschwäche, Muskelatrophie, Myositis und deren Folgen (Manger et al. 2005).

### *2.2.9 Entzündliche Gelenkbeteiligung*

In der vorliegenden Arbeit werden zum einen der Ort der Arthritis und zum anderen die Nachweismethode der Arthritis separat ausgewertet. Der Ort der Arthritis wurde in eine axiale (Wirbelsäule) und eine periphere (Extremitäten) Arthritis differenziert. Die genaue Lokalisation der peripheren Arthritis wurde zusätzlich analysiert.

Die Nachweismethode umfasste den klinischen Befund, unterstützt durch Sonografie und / oder Kernspindiagnostik und die radiologische Untersuchung mit Hilfe der konventionellen Röntgendiagnostik. Die klinische Untersuchung einer aktiven Arthritis wird durch eine Schwellung und eine Druckdolenz des entsprechenden Gelenkes definiert. Bei nicht eindeutigen Befunden werden zusätzlich zur Röntgendiagnostik eine Arthrosonografie und / oder ein MRT durchgeführt. Denn die Sonografie erkennt frühzeitig entzündete Gelenkstrukturen mit Synovialisverdickung, intraartikuläre Ergüsse und auch Vaskularisation und ist gut geeignet zur Verlaufskontrolle (Renz-Polster et al. 2004). Strunk et al. (2004) zufolge besteht sonografisch eine hohe Korrelation zwischen einer erhöhten intraartikulären Mikrovaskularisation und klinischer Zeichen einer Synovitis. Damit ist die Sonografie zur Entdeckung früher Krankheitsaktivität, die durch Synovitis nebst Vaskularisation gekennzeichnet ist, gut geeignet. Die MRT-Untersuchung hat ihren Schwerpunkt darin, dass sie Inflammation, Knorpel- und Knochenerosionen bis zu zwei Jahre früher als die konventionelle Röntgenuntersuchung nachweist und zusätzlich über Kontrastmittelgabe eine Stellungnahme zur Aktivität erlaubt (Herold 2007; Renz-Polster et al. 2004).

Röntgenbilder zeigen im Frühstadium der Arthritis oft keine Veränderung, es können lediglich eine Weichteilschwellung und eine gelenknahe Osteoporose erkennbar sein. Im Spätstadium werden eine Gelenkspaltverschmälerung und Erosionen als Zeichen der destruierenden Knochen- und Knorpelschädigung sichtbar.



Mögliche Befunde einer Arthritis in unterschiedlichen Krankheitsstadien bei Arthritis-assoziierten Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis Arthritis bzw. Jaccoud-Arthritis im Rahmen eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) sind: Gelenknahe Osteoporose, Gelenkspaltunregelmäßigkeiten, Gelenkverkürzung, Gelenkspaltverschmälerung, Subluxation, Mutilation (pencil-in-cup), Ankylose (knöcherne Verwachsung des Gelenkes), Erosion, Subluxation bzw. Luxation, Dissektion, Zysten, periartikuläre Weichteilschwellung, Periostreaktion, Grenzlammschwund (Manger et al. 2005; Renz-Polster et al. 2004).

Typische konventionell radiologische Befunde einer Spondylarthritis bei Spondylitis ankylosans sind Syndesmophyten. Hierbei handelt es sich um feine, vertikal ausgerichtete, marginale Ausziehungen am Wirbelkörperperrand, oft am thorako-lumbalen Übergang. Weiterhin charakteristisch sind ein kleiner Kantendefekt mit perifokaler Sklerose (Spondylitis anterior) und kleine, unscharf begrenzte Verdichtungszone der ventralen Wirbelkörperkanten ohne Konturdefekt, so genannte „scheinende Ecken“. Häufig kommen Kasten- und Tonnenwirbel vor. Weiterhin lassen sich in der Praxis oft arthritische Veränderungen der Facettengelenke beobachten (Renz-Polster et al. 2004).

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde als akute Arthritis das Vorliegen einer klinisch, sonografisch oder kernspintomografisch gesehenen frischen Arthritis gewertet sowie radiologische Veränderungen als Zeichen einer abgelaufenen Arthritis. Dazu gehören Gelenkspaltverschmälerungen, Erosionen und Ankylosen als Zeichen der Knorpel- und Knochenschädigung. Bezüglich der Wirbelsäule werden Sklerosierung und eine Unregelmäßigkeit der Gelenke wie auch eine Ankylosierung der Facettengelenke als arthritische Veränderung gewertet.

### *2.2.10 Immunsuppressive Therapie*

Neben den bereits geschilderten Veränderungen wurden nach Aktenlage der aktuelle Einsatz von Glukokortikoiden mit täglicher Dosierung und / oder der Einsatz folgender Immunsuppressiva erfasst: Adalimumab, Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Etanercept, Hydroxychloroquinsulfat, Infliximab, Leflunomid, Methotrexat (MTX), Mycophenolatmofetil, Penicillamin, Rituximab.

### *2.2.11 Laborchemische und immunserologische Untersuchung*

Auf Grund der Tatsache, dass sich bei etwa 95% der Sklerodermie-Patienten antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisen lassen, wurden die spezifischen Antikörper Scl-70 und Anti Centromer Antikörper (ACA) als normwertig oder pathologisch erhoben. Diese zählen zu den extrahierbaren nukleären Antikörpern (ENA) (Renz-Polster et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls die Laborparameter HLA B27, Rheumafaktor und CCP als normal oder pathologisch gewertet.

## **2.3 Datenerhebung der SLE-Patienten**

Für die Patienten mit systemischem Lupus erythematodes wurden auf das Krankheitsbild abgestimmte Parameter erhoben. Zu den Parametern zählen neben Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht acht klinische und sieben laborchemische Parameter. Es gibt kein Netzwerk für die Erkrankung des SLE, das es ermöglicht hätte, Daten prospektiv zu erfassen. Bei den Patienten mit SLE werden in der Kerckhoff-Klinik die unten aufgeführten Parameter erfasst. Bei der Analyse wird auf Gemeinsames bzw. Unterschiedliches im Bezug zu der SSc verwiesen.

Die acht klinischen Parameter umfassen:

- ACR-Kriterien
- Hautbeteiligung
- Lupusnephritis
- Serositiden (Pleuraerguss / Perikarderguss)
- ZNS-Beteiligung
- Vaskuläre Beteiligung
- Entzündliche Gelenkbeteiligung
- aktuelle immunsuppressive Therapie

Die sieben laborchemischen Parameter beinhalten:

- antinukleäre Antikörper (ANA)
- Anti ds DNS Antikörper

- Anti Nukleosomen Antikörper
- Anti Sm Antikörper
- HLA B27
- Rheumafaktor
- CCP

Auch hier wurden die Parameter bei der Erfassung jeweils als normal oder pathologisch klassifiziert.

Die veränderten Parameter werden hauptsächlich durch die ACR-Kriterien zur Diagnose eines SLE beschrieben (Tan et al. 1982). Wenn mindestens vier dieser ACR-Kriterien vorliegen, ist dem bisherigen Forschungsstand zufolge eine SLE wahrscheinlich.

1. Schmetterlingserythem
2. Diskoider Lupus erythematodes
3. Fotosensibilität
4. Orale oder nasale Schleimhautulzera
5. Nichterosive Arthritis von 2 oder mehr Gelenken
6. Serositis (Pleuritis, Perikarditis)
7. Nierenbeteiligung (Proteinurie > 0,5g/d oder Zylindrurie)
8. ZNS-Beteiligung
9. Hämatologische Befunde: Coombs-positive hämolytische Anämie, Thrombopenie, Leukopenie
10. Immunologische Befunde: Anti ds DNS Antikörper, Anti Sm Antikörper, Antiphospholipidantikörper
11. Antinukleäre Antikörper (ANA)

## 2.4 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes Microsoft Office Excel 2003 für Windows. Es wurden hiermit für die klinisch ermittelten Daten Mittelwerte (Mw) mit Standardabweichungen (SD) und Schwankungsbreiten (Min-Max) berechnet.

Für die statistische Prüfung der Signifikanz wurden der Mann und Whitney U-Test und der exakte Fisher Test benutzt. Der exakte Test nach Fisher dient zur Analyse von Häufigkeitsunterschieden und prüft die Unabhängigkeit zweier Alternativmerkmale. Diesem Test liegt eine Stichprobe des Umfangs  $n$  und den Häufigkeiten, die sich aus der Betrachtung zweier Alternativmerkmale ergeben, zugrunde. Er kann sowohl für Vierfeldertafeln als auch theoretisch für beliebig große  $k \times l$ -Kontingenztafeln verwendet werden. Wenn die erwarteten Häufigkeiten  $< 5$  sind, wird der exakte Fisher Test angewendet. Dieser Test heißt „exakt“, weil der  $p$ -Wert als Prüfgröße direkt berechnet wird. Bei dem U-Test von Mann und Whitney handelt es sich um einen Rangsummentest für zwei unverbundene Stichproben, der keine bestimmte Verteilungsform voraussetzt und die Stichprobenumfänge müssen nicht identisch sein. Es werden dabei zwei Mediane miteinander verglichen. Die Prüfgrößen werden aus den Rangzahlen für zwei unverbundene Stichproben berechnet (Weiß 2008).

$P$ -Werte  $< 0,05$  wurden für alle Signifikanzberechnungen als statistisch signifikant betrachtet. Wenn der errechnete  $p$ -Wert bei zweiseitiger Fragestellung das Signifikanzniveau nicht überschreitet, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen. Mit Hilfe des Programmes Power Point für Windows erfolgte die graphische Darstellung.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Im Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 58 Patienten mit Sklerodermie (SSc) stationär behandelt, davon 14 (24%) Patienten mit diffuser systemischer Sklerodermie, 19 (33%) Patienten mit CREST-Syndrom und 25 (43%) Patienten mit sonstigen Formen der limitierten Sklerodermie (Abbildung 1). Im selben Zeitraum waren 43 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) in stationärer Behandlung sowie 14 Patienten mit Überlappungskollagenose (ÜK), davon 5 (36%) Patienten mit Mischkollagenose / Sharp-Syndrom.

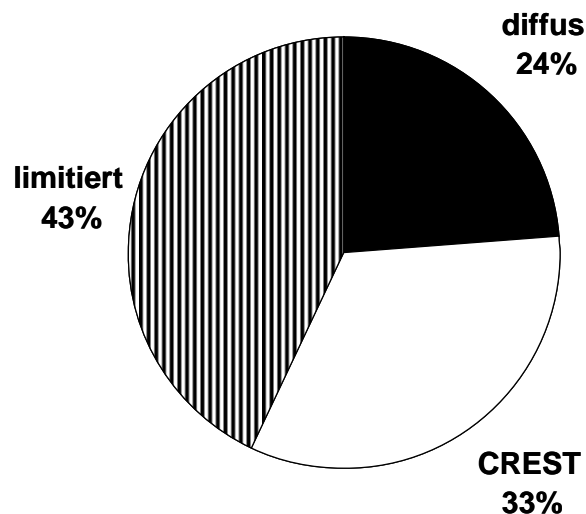


Abbildung 1: Aufteilung der Patienten mit systemischer Sklerodermie nach ihrer Diagnose.

##### 3.1.1 Allgemeine Daten

Das Gesamtkollektiv der SSc-Patienten setzt sich folgendermaßen zusammen: Das Alter der Patienten mit SSc liegt bei Datenerhebung zwischen 25-83 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von  $56 \pm 13$  Jahren. Das Manifestationsalter des Gesamtkollektivs liegt bei  $42 \pm 15$  Jahren bezogen auf den Eintritt des Raynaud-

Syndroms, bei  $46 \pm 14$  Jahren bei Beginn der Hautbeteiligung und  $47 \pm 14$  Jahren bei Beginn der Organbeteiligung. Eine geschlechtsspezifische Darstellung von Alter und Manifestationsalter in Jahren zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Durchschnittliches Alter/ Manifestationsalter in Jahren und Geschlecht.

	weiblich	männlich
	n = 48	n = 10
Anteil in Prozent	83%	17%
Alter	$57,3 \pm 13,5$	$50,2 \pm 12,3$
Manifestationsalter		
- Raynaud-Syndrom	$41,3 \pm 15,3$	$44,7 \pm 14$
- Hautbeteiligung	$45,6 \pm 14,6$	$46,3 \pm 11,3$
- Organbeteiligung	$47,4 \pm 14,4$	$45,6 \pm 10,4$

Die Erkrankungsdauer der SSc-Patienten beträgt im Durchschnitt ab dem Zeitpunkt der Manifestation des Raynaud-Syndroms  $15 \pm 13$  Jahre, bei der Hautbeteiligung  $11 \pm 9$  Jahre und bei der Organbeteiligung  $9 \pm 7$  Jahre. 83% der SSc-Patienten sind weiblich und 17% sind männlich, was einer Verteilung von 4,8:1 für das weibliche Geschlecht entspricht. Damit ist das weibliche Geschlecht zu einem weitaus größeren Anteil betroffen. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur zu findenden Angaben (Allali et al. 2007; Avouac et al. 2006; <sup>1</sup>Baron et al. 1982; Bassett et al. 1981; Bitsch 1997; Blocka et al. 1981; Braunwald et al. 2001; Brun et al. 1983; Erre et al. 2008; Fraser 1966; Gondos 1960; Herold 2006; <sup>1</sup>Hunzelmann et al. 2008; Szücs et al. 2007; Ingegnoli et al. 2007; Kauffmann et al. 1983; La Montagna et al. 2005; Manger et al. 2005; Misra et al. 1995; Rabinowitz et al. 1974; Renz-Polster et al. 2004; Saar & Müller-Ladner 2006; Schacherl & Holzmann 1967; Tuffanelli & Winkelmann 1961).

Die durchschnittliche Körpergröße der SSc-Patienten beträgt  $165 \text{cm} \pm 9 \text{cm}$ , das Körpergewicht ergibt im Durchschnitt  $71 \text{kg} \pm 16 \text{kg}$ . Hinsichtlich SSc ist die Familienanamnese in 14% des Gesamtkollektivs der SSc-Patienten positiv. In der

vorliegenden Untersuchung ist die Anamnese für rheumatologische Erkrankungen in der Familie nicht signifikant mit einer frühen Erkrankung assoziiert ( $p=0,68$ , Mann und Whitney U-Test). Die folgende Tabelle gibt die charakteristischen Eigenschaften der SSc-Patienten als Hauptgruppe, der SLE-Patienten und der Patienten mit Überlappungskollagenose wieder, die als Vergleichsgruppen dienten (Tabelle 2).

Tabelle 2: Epidemiologische und klinische Daten der SSc-Patienten und der Vergleichsgruppen.

	SSc	SLE	ÜK
	n = 58	n = 43	n = 14
Alter Mw $\pm$ SD	56 $\pm$ 13	46 $\pm$ 12	58 $\pm$ 10
Anzahl weiblich (%)	48 (83%)	39 (91%)	12 (86%)
Größe (cm)	165 $\pm$ 9	167 $\pm$ 7	162 $\pm$ 12
Gewicht (kg)	71 $\pm$ 16	71 $\pm$ 16	68 $\pm$ 17
ACR-Kriterien	47 (81%)	32 (74%)	nicht relevant
Betroffene Familienmitglieder(%)	8 (14%)	nicht erfasst	2 (14%)
mRSS Mw $\pm$ SD	9 $\pm$ 8	nicht erfasst	4 $\pm$ 4
mRSS (Min-Max)	9 (0-33)	nicht erfasst	4 (0-14)

### 3.1.2 Krankheitsschwere (Organbefallsmuster)

Bei der systemischen Sklerose sind auch häufig innere Organe betroffen. Im Rahmen der Routinediagnostik für Kollagenosepatienten wird in der Kerckhoff-Klinik regelmäßig während eines stationären Aufenthalts folgendes sogenanntes „Kollagenose-Programm“ erfasst:

Kollagenose-Labor, Sonografie-Abdomen, Röntgen-Thorax, Lungenfunktion mit CO-Diffusion, Echokardiografie, 6-Minuten-Gehtest.

Die Organbeteiligung wurde bei den Sklerodermie-Patienten an Hand der Befunde retrospektiv bewertet. Die Daten sind jedoch vorsichtig zu beurteilen, weil

zum einen in den Befunden höchstwahrscheinlich nicht alle Organbeteiligungen ausdrücklich erwähnt werden und zum anderen schwierig zu unterscheiden ist, ob es sich bei den Organbeteiligungen um primäre Erkrankungen handelt oder ob es sekundär durch die Bindegewbserkrankung zu einer Organbeteiligung gekommen ist. Des Weiteren können auch einige Organbeteiligungen nicht erfasst worden sein, die möglicherweise im Anfangsstadium sind, weshalb der Patient keine Symptome hat und die Erkrankung der Erfassung somit verborgen bleibt und Patienten mit frühen und atypischen Krankheitsverläufen oft übersehen werden. Der erfasste Organbefall verteilt sich in dieser Studie folgendermaßen: Bei 66% der SSc-Patienten werden Lungenfibrosen unterschiedlichen Ausmaßes erfasst. Bei 31% der Patienten ist eine PAH und eine Herzbeteiligung und bei 34% eine Nierenbeteiligung zu verzeichnen. Weitere Organbeteiligungen der Sklerodermie-Patienten und der Patienten mit Überlappungskollagenose sind der folgenden Abbildung zu entnehmen (Abbildung 2). Insgesamt wurde bei 12 SSc-Patienten (21%) eine Lungenfibrose mit PAH diagnostiziert. Dabei konnte kein Unterschied in der Häufigkeit des Organbefallsmusters zwischen den Sklerodermie-Patienten und den Patienten mit Überlappungskollagenose im exakten Fisher Test festgestellt werden.

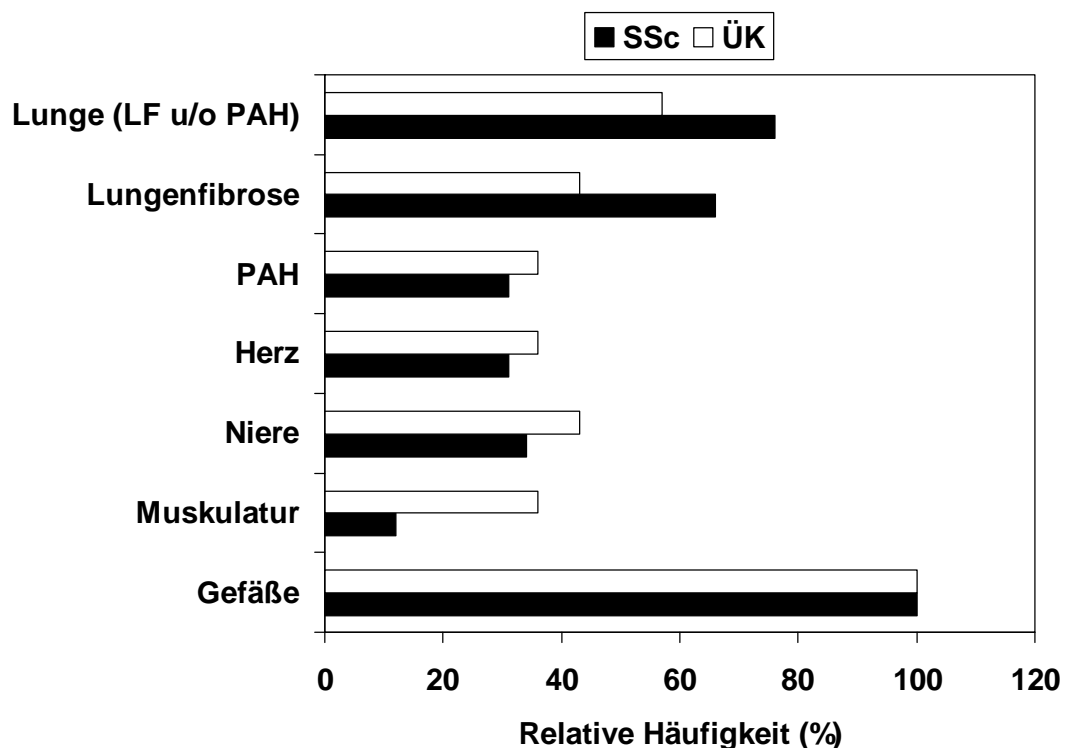


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der betroffenen Organe bei SSc und ÜK.



Die Organbeteiligungen der Patienten mit SLE sind in der folgenden Abbildung separat abgebildet und charakteristisch für diese Erkrankung (Abbildung 3). Teilweise unterscheiden sich die erhobenen Organbeteiligungen der SLE-Patienten von der Organerfassung der SSc- und ÜK-Gruppe. Die Nierenbeteiligung wurde bei allen drei Patienten-Gruppen erhoben. 34% der SSc-Patienten, 49% der SLE-Patienten und 43% der ÜK-Patienten haben eine Beteiligung der Niere. Der Vergleich der Häufigkeit einer Nierenbeteiligung bei SSc im Vergleich zu SLE und ÜK ergibt keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,19$ , exakter Fisher Test).

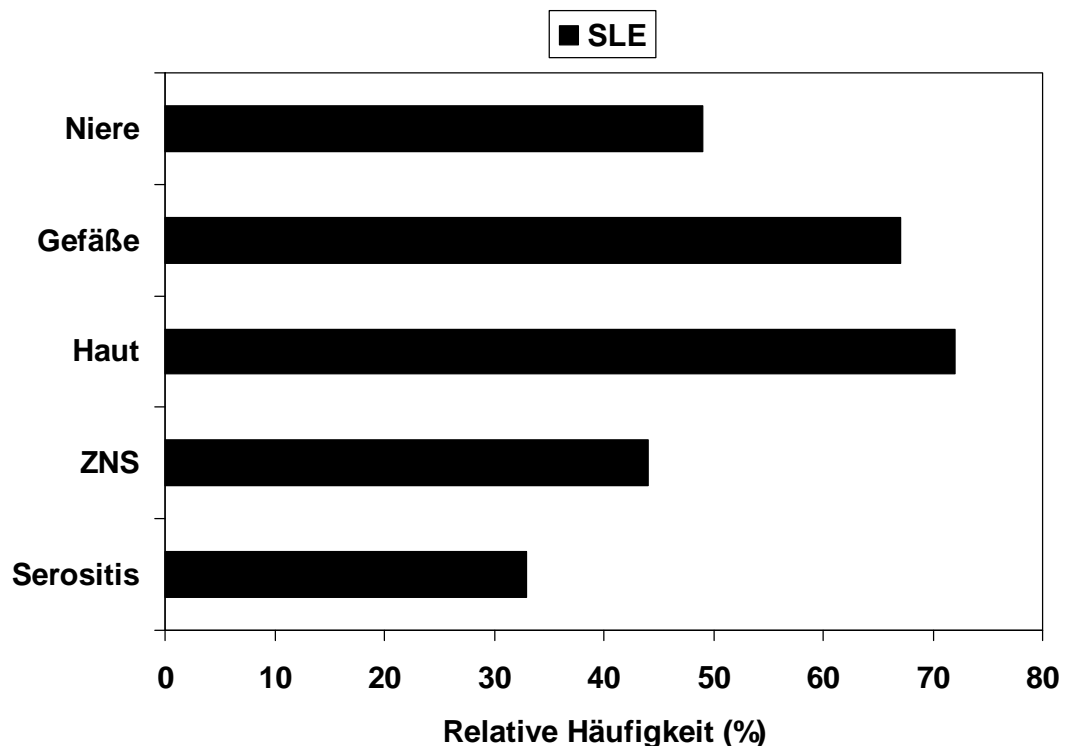


Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der betroffenen Organe bei SLE.

Des Weiteren erfüllen 81% der SSc-Patienten die ACR-Kriterien für Sklerodermie. Der modifizierte Rodnan Skin Score der SSc-Patienten erstreckt sich bei Datenerhebung von 0 bis 33 mit einem Mittelwert von  $9 \pm 8$ . Im Mann und Whitney U-Test kann zwischen der Beteiligung der Lunge und dem mRSS ( $p=0,31$ ) und zwischen der Beteiligung der Niere und dem mRSS ( $p=0,77$ ) keine Korrelation festgestellt werden.

### 3.1.3 Therapie

Zum Untersuchungszeitpunkt sind folgende Daten verfügbar: 45% der Patienten mit Sklerodermie werden mit systemischen Kortikosteroiden (Prednisolon) und 33% mit anderen Immunsuppressiva behandelt. Von den Patienten mit SLE werden 38 mit Kortikosteroiden und 36 mit weiteren Immunsuppressiva therapiert. Jeweils die Hälfte der Patienten mit einer Überlappungskollagenose wird mit Kortikosteroiden und / oder anderen Immunsuppressiva behandelt (Tabelle 3). Insgesamt findet sich zwischen den Gruppen SSc vs. SLE+ÜK im exakten Fisher Test ein signifikanter Unterschied in der Behandlung mit Kortison ( $p<0,001$ ) und Immunsuppressiva ( $p<0,001$ ). Demnach wird ein erheblich größerer Anteil der Patienten aus den Vergleichsgruppen im Gegensatz zu den Sklerodermie-Patienten immunsuppressiv behandelt. Es besteht im exakten Fisher Test überwiegend kein Zusammenhang in der immunsuppressiven Therapie und der Organbeteiligung des SSc-Gesamtkollektivs, bis auf einen gerade noch als nicht signifikant zu bewertenden Unterschied in der Nierenbeteiligung ( $p=0,08$ ) und einen signifikanten Unterschied in der Beteiligung der Muskulatur ( $p=0,03$ ). Damit werden die SSc-Patienten mit einer Nierenbeteiligung zu einem nicht signifikant höheren Anteil mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt. SSc Patienten mit einer Beteiligung der Muskulatur werden dagegen mit einem signifikant höheren Anteil mit einem Immunsuppressivum behandelt.

Tabelle 3: Immunsuppressive Therapie und durchschnittliche Kortisondosis der Patienten.

	kein Kortison	Kortison	Predn.Dosis mg/d Mw $\pm$ SD
SSc	32 (55%)	26 (45%)	5,25 $\pm$ 2,59
SLE	5 (12%)	38 (88%)	8,87 $\pm$ 10,87
ÜK	7 (50%)	7 (50%)	5,56 $\pm$ 0,94
	keine Immunsuppr.	Immunsuppressiva	
SSc	39 (67%)	19 (33%)	
SLE	7 (16%)	36 (84%)	
ÜK	7 (50%)	7 (50%)	

Die mittleren eingenommenen Prednisolon-Dosen mit Standardabweichung pro Tag sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Die Kortison-Dosis liegt in der Gruppe der Sklerodermie-Patienten zwischen 2,5-17,5mg/d. Therapiert werden die SLE-Patienten mit Kortison-Dosen zwischen 3-70mg/d, die Patienten mit Überlappungskollagenose mit Kortison-Dosen zwischen 5-7,5mg/d. Große Anteile der dargestellten drei Patienten-Gruppen werden mit einer Dosis von 5mg Prednisolon am Tag therapiert. 22 SSc-Patienten, 20 SLE-Patienten und 6 Patienten aus der Gruppe der Überlappungskollagenose nehmen täglich 5mg Prednisolon ein.

Somit werden insgesamt 52% der Patienten mit Sklerodermie immunsuppressiv behandelt, davon 19% der Patienten mit Kortison, 7% mit anderen Immunsuppressiva und 26% der Patienten sowohl mit Kortison als auch mit weiteren Immunsuppressiva (Abbildung 4). Dabei ergibt sich kein Zusammenhang in der Höhe des mRSS und in der Behandlung sowohl mit Kortison ( $p=0,46$ ) als auch mit anderen Immunsuppressiva ( $p=0,53$ ) im Mann und Whitney U-Test.

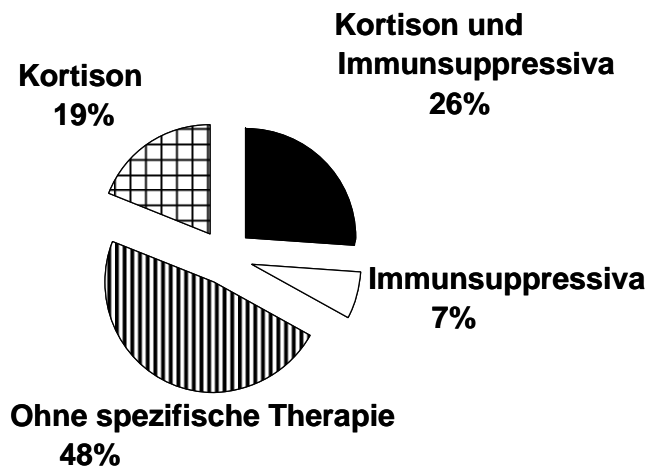


Abbildung 4: Therapie des SSc-Gesamtkollektivs.

In der nächsten Tabelle wird genau differenziert, mit welchen weiteren immunsuppressiven Medikamenten die Sklerodermie-Patienten und die Patienten aus den Vergleichsgruppen therapiert werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Immunsuppressive Therapie der Patienten mit SSc, SLE und ÜK.

	SSc	SLE	ÜK
	n = 58	n = 43	n = 14
Adalimumab	-	1 (2%)	-
Azathioprin	3 (5%)	12 (28%)	1 (7%)
Chloroquin	-	2 (5%)	-
Ciclosporin	1 (2%)	4 (9%)	-
Cyclophosphamid	2 (3%)	1 (2%)	-
Etanercept	-	-	2 (14%)
Hydroxychloroquinsulfat	2 (3%)	6 (14%)	-
Infliximab	1 (2%)	-	-
Leflunomid	-	-	2 (14%)
Methotrexat	6 (10%)	6 (14%)	1 (7%)
Mycophenolatmofetil	3 (5%)	13 (30%)	2 (14%)
Penicillamin	1 (2%)	-	-
Rituximab	-	1 (2%)	-

## 3.2 Axialer Gelenkbefall bei Sklerodermie

### 3.2.1 Allgemeine Beschreibung im Vergleich zu SLE / ÜK

Die Röntgenuntersuchung an der Wirbelsäule erfolgte bei 26 SSc-Patienten (45%). Im Vergleich zu den 31 SLE- und ÜK-Patienten (54%), die ebenfalls an der Wirbelsäule geröntgt wurden, ergibt sich in der Anzahl der radiologischen Bildgebung kein signifikanter Unterschied ( $p=0,35$ , exakter Fisher Test). Von 58 Patienten mit SSc weisen sieben Patienten (12%) radiologisch Zeichen einer Spondylarthropathie auf (Tabelle 5). Ein weiterer Patient aus der Gruppe der 43 SLE-Patienten (2%) zeigt auch einen axialen Befall. Bei keinem Patienten aus der ÜK-Gruppe (0%) ist eine Spondylarthropathie nachweisbar, so dass der Vergleich der Häufigkeit eines axialen Befalls bei SSc im Vergleich zu SLE und ÜK einen gerade noch nicht signifikanten Trend für eine erhöhte Häufigkeit bei SSc ergibt ( $p=0,06$ , exakter Fisher Test). Anders ausgedrückt findet sich ein 6,9-fach erhöhtes relatives Risiko für eine Spondylarthropathie (95%-Konfidenzintervall 0,9-151).

Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit axialem Befall. Nachweis der Spondylarthropathie radiologisch, in 2 Patienten mit Sklerodermie kernspintomographisch (\* $p=0,06$  SSc vs. SLE+ÜK im exakten Fisher Test, RR = rel. Risiko + 95% Konfidenz).

	Gesamt	Spondylarthropathie	
	n	n	
Sklerodermie	58	7 (12%)*	RR 6,9 (0,9-151)
SLE	43	1 (2%)	
ÜK	14	0 (0%)	

In der SSc-Gruppe weisen insgesamt drei Patienten radiologisch Zeichen der Sakroiliitis auf (eine davon kernspintomografisch gesichert), zwei Patienten eine Spondylarthritits zervikal sowie zwei Patienten lumbal (davon einmal kernspintomografisch gesichert). In der SLE-Gruppe findet sich radiologisch eine Spondylarthritits zervikal.

### 3.2.2 Analyse in Bezug auf Sklerodermie-Subtyp

Von den sieben Patienten aus der SSc-Gruppe mit Spondylarthropathie weisen zwei Patienten (29%) eine diffuse Sklerodermie, drei Patienten (42%) ein CREST-Syndrom und zwei Patienten (29%) eine sonstige Form der limitierten Sklerodermie auf (Abbildung 5). Unterschiede in der Häufigkeit der Spondylarthropathie zwischen den Sklerodermie-Formen finden sich nicht ( $p>0,05$ , exakter Fisher Test).

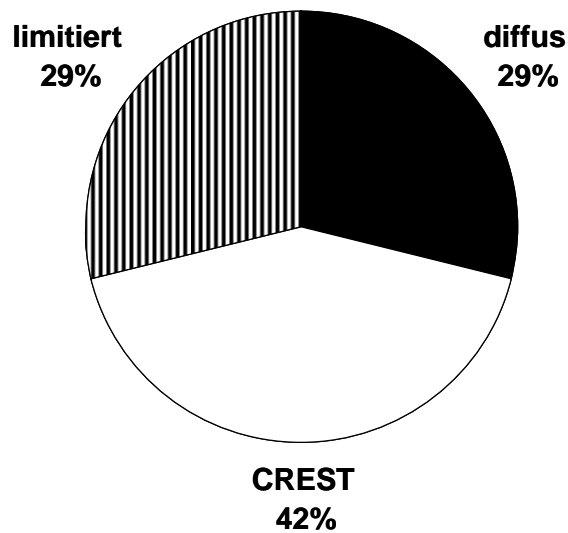


Abbildung 5: Diagnoseverteilung der Sklerodermie-Patienten mit Spondylarthropathie.

### 3.2.3 Vergleich von Patienten mit / ohne axialen Befall

Die folgende Tabelle zeigt eine zusammenfassende Übersicht, die das Gesamtkollektiv der SSc-Patienten den Subgruppen der SSc-Patienten mit und ohne Spondylarthropathie gegenüberstellt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Charakteristika der Patienten mit und ohne Spondylarthropathie (PAH entspricht pulmonal arterieller Hypertonie); (\*p=0,13 im Mann und Whitney U-Test).

	Gesamt	Subgruppe mit Sp.	Subgr. ohne Sp.
	n=58	n=7	n=51
Alter Mw $\pm$ SD	56 $\pm$ 13	64 $\pm$ 19*	55 $\pm$ 13
Anzahl weibl. (%)	48 (83%)	4 (57%)	44 (86%)
Größe (cm)	165 $\pm$ 9	167 $\pm$ 14	165 $\pm$ 8
Gewicht (kg)	71 $\pm$ 16	74 $\pm$ 21	71 $\pm$ 15
Betroffene Familienmitgl. (%)	8 (14%)	1 (14%)	7 (14%)
ACR-Kriterien SSc erfüllt	47 (81%)	6 (86%)	41 (80%)
mRSS Mw $\pm$ SD	9 $\pm$ 8	10 $\pm$ 10	9 $\pm$ 7
mRSS Mw (Min-Max)	9 (0-33)	10 (2-29)	9 (0-33)
HLA B27	3 von 15	1 von 3	2 von 12
ANA-Titer Median (1.Quartil,3.Quartil)	640 (320,1280)	640 (320,960)	640 (320,1280)

Das Durchschnittsalter im Kollektiv der SSc-Patienten mit Spondylarthropathie beträgt 64 $\pm$ 19Jahre. Zur Prüfung der Altersabhängigkeit der zwei Subgruppen der SSc-Patienten mit und ohne axialem Befall erfolgte eine Untersuchung mit dem Mann und Whitney U-Test. Dabei läßt sich keine signifikante Altersabhängigkeit der SSc-Patienten mit oder ohne axialem Befall berechnen, so dass nicht von einer

Alters-Spondylarthropathie gesprochen werden kann ( $p=0,13$ ). Eine Übersicht der Geschlechterverteilung der Sklerodermie-Patienten mit Spondylarthropathie ist in der folgenden Abbildung dargestellt (Abbildung 6). 57% der SSc-Patienten mit axialem Befall sind weiblich und 43% sind männlich. Festgestellt werden kann, dass die Spondylarthropathie im exakten Fisher Test nicht signifikant mit dem Geschlecht der SSc-Patienten korreliert ( $p=0,09$ ).

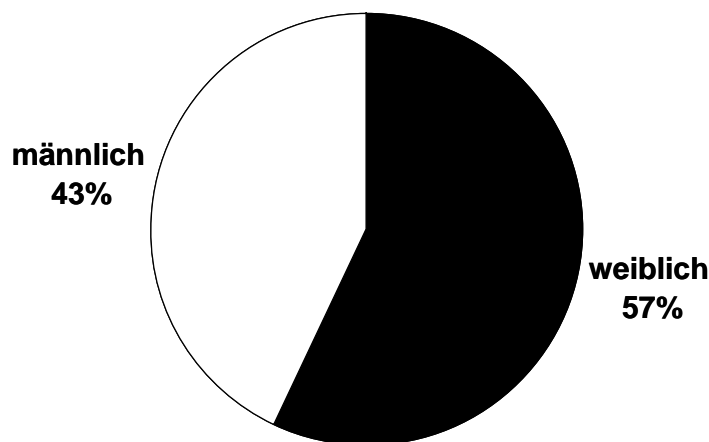


Abbildung 6: Anteil der Frauen und Männer an dem SSc-Kollektiv mit Spondylarthropathie.

Die Familienanamnese hinsichtlich SSc ist bei jeweils 14% der SSc-Patienten der Subgruppen mit und ohne Spondylitis positiv. Des Weiteren erfüllen 86% der SSc-Patienten mit Spondylarthropathie und 80% der Patienten ohne axialen Befall die ACR-Kriterien für SSc. Die SSc-Patienten mit Spondylarthropathie haben einen durchschnittlichen modifizierten Rodnan Skin Score (mRSS) von  $10 \pm 10$  mit einer Schwankungsbreite von 2-29 und die Patienten ohne Spondylarthropathie  $9 \pm 7$  mit einer Schwankungsbreite von 0-33. Beim Gegenüberstellen der SSc-Gruppen mit und ohne axialem Befall kann kein Zusammenhang in der Höhe des modifizierten Rodnan Skin Scores und dem Befall der Wirbelsäule festgestellt werden ( $p=0,91$ , Mann und Whitney U-Test).



### 3.2.3.1 Organbeteiligung

Die relativen Häufigkeiten typischer Organbeteiligungen der sieben Sklerodermie-Patienten mit Spondylarthropathie werden in der nächsten Tabelle verdeutlicht (Tabelle 7). Die SSc-Patienten mit Spondylarthropathie haben unter anderem zu 57% eine Lungenfibrose, zu 29% eine PAH, zu 29% eine Herz- und zu 14% eine Nierenbeteiligung. Das am meisten betroffene Organsystem neben der Haut ist in beiden Kollektiven die Lunge, speziell die Lungenfibrose.

Im exakten Fisher Test stellt sich jeweils kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Organbeteiligung zwischen den in der nächsten Tabelle dargestellten Gruppen mit und ohne Spondylarthropathie heraus.

Tabelle 7: Organbeteiligung der Patienten mit SSc (mit und ohne Spondylarthropathie).

	Gesamt	Subgruppe mit Sp.	Subgr. ohne Sp.
	n = 58	n = 7	n = 51
Lunge Gesamt ( LF u/o PAH )	44 (76%)	5 (71%)	39 (76%)
Lungenfibrose	38 (66%)	4 (57%)	34 (67%)
PAH	18 (31%)	2 (29%)	16 (31%)
Herz	18 (31%)	2 (29%)	16 (31%)
Niere	20 (34%)	1 (14%)	19 (37%)
Muskulatur	7 (12%)	0 (0%)	7 (14%)
Gefäße	58 (100%)	7 (100%)	51 (100%)

### 3.2.3.2 Therapie

29% der Patienten mit Spondylarthropathie werden mit Prednisolon und 43% mit anderen Immunsuppressiva therapiert (Tabelle 8). Es bestehen im exakten Fisher Test keine signifikanten Unterschiede in der immunsuppressiven Therapie und in

dem Befall der Wirbelsäule. Kortison vs. kein Kortison ( $p=0,44$ ), Immunsuppressiva vs. keine Immunsuppressiva ( $p=0,67$ ).

Tabelle 8: Medikamenten-Anamnese der Patienten mit SSc (mit und ohne Spondylarthropathie).

	Gesamt	Subgruppe mit Sp.	Subgr. ohne Sp.
Therapie			
- Kortison	26 (45%)	2 (29%)	24 (47%)
- Andere Immuns.	19 (33%)	3 (43%)	16 (31%)

Aus der Gruppe der Spondylarthropathie-Patienten mit Sklerodermie werden insgesamt drei Patienten immunsuppressiv therapiert. Davon werden zwei Patienten mit 5mg Prednisolon am Tag und einem anderen Immunsuppressivum behandelt (ein Patient MTX, der andere Patient Penicillamin), ein weiterer Patient mit Spondylarthropathie wird nur mit MTX behandelt. Insgesamt werden zwei der sieben Sklerodermie-Patienten mit Spondylarthropathie mit MTX behandelt, vier weitere Patienten ohne Spondylarthropathie ebenfalls. Dabei kann kein Unterschied in der Häufigkeit der Anwendung von MTX zwischen diesen beiden Gruppen festgestellt werden ( $p=0,15$ , exakter Fisher Test). Der einzige Patient aus der SLE-Gruppe mit Spondylarthropathie wird mit 5mg Prednisolon am Tag und 15mg MTX behandelt. Eine zusammenfassende Übersicht über die Therapie der Subgruppen der Sklerodermie-Patienten ist der folgenden Tabelle zu entnehmen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Detaillierte Darstellung der immunsuppressiven Therapie.

	Mit axialem Befall	Ohne axialem Befall
	n = 7	n = 51
Kortison	-	11 (22%)
Immunsuppressiva	1 (14%)	3 (6%)
Kortison+Immunsuppressiva	2 (29%)	13 (25%)
Ohne spezifische Therapie	4 (57%)	24 (47%)

### 3.2.4 Beispiele axialer Röntgenbefunde

Insgesamt wurden 26 (45%) SSc-Patienten an der Wirbelsäule geröntgt, davon haben fünf Patienten eine diffuse Sklerodermie, zwölf Patienten ein CREST-Syndrom und neun Patienten eine sonstige Form der limitierten Sklerodermie. 24 (56%) der Patienten mit SLE und die Hälfte der Patienten mit Überlappungskollagenose haben ebenfalls eine Röntgendiagnostik an der Wirbelsäule erhalten. In der Häufigkeit der Röntgendiagnostik an der Wirbelsäule bestehen in den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede im exakten Fisher Test.

Zur Veranschaulichung werden in den folgenden Abbildungen 7 bis 13 Beispiele radiologischer Veränderungen, die als axialer Befall interpretiert wurden, dargestellt.

Patient 1, weiblich, 83 Jahre

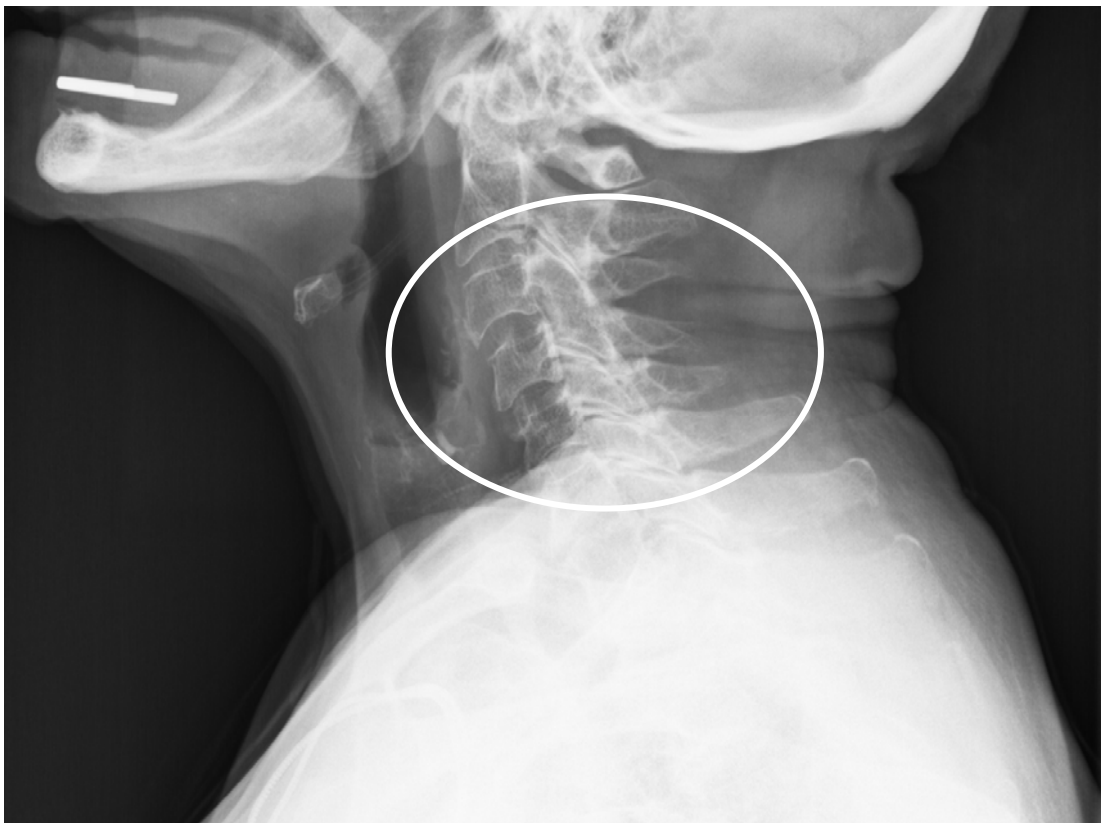


Abbildung 7: HWS (04.01.2008) – Erhöhte Strahlentransparenz. Ausgeprägte degenerative Veränderungen mit spondylophytären Ausziehungen im Bereich HWK 4 bis HWK 6. Facettengelenksankylose C3/C4 und Facettengelenksarthrose C5/C6 mit Wirbelkörperversatz zwischen C5/C6. Lysezonen an C4/C5 sowie an C3. Die kleinen Wirbelgelenke sind vermehrt sklerosiert und unregelmäßig konturiert, im Sinne einer abgelaufenen Spondylarthritis.

Patient 2, männlich, 66 Jahre



Abbildung 8: HWS (10.11.2005) - Ventrale Spondylose, Osteochondrose und Spondylarthrose. Suspekte C3/C4 Facettengelenke bei verstärkter Gelenkspaltverschmälerung und irregulärer Begrenzung des Gelenkspaltes.

Patient 3, männlich, 66 Jahre

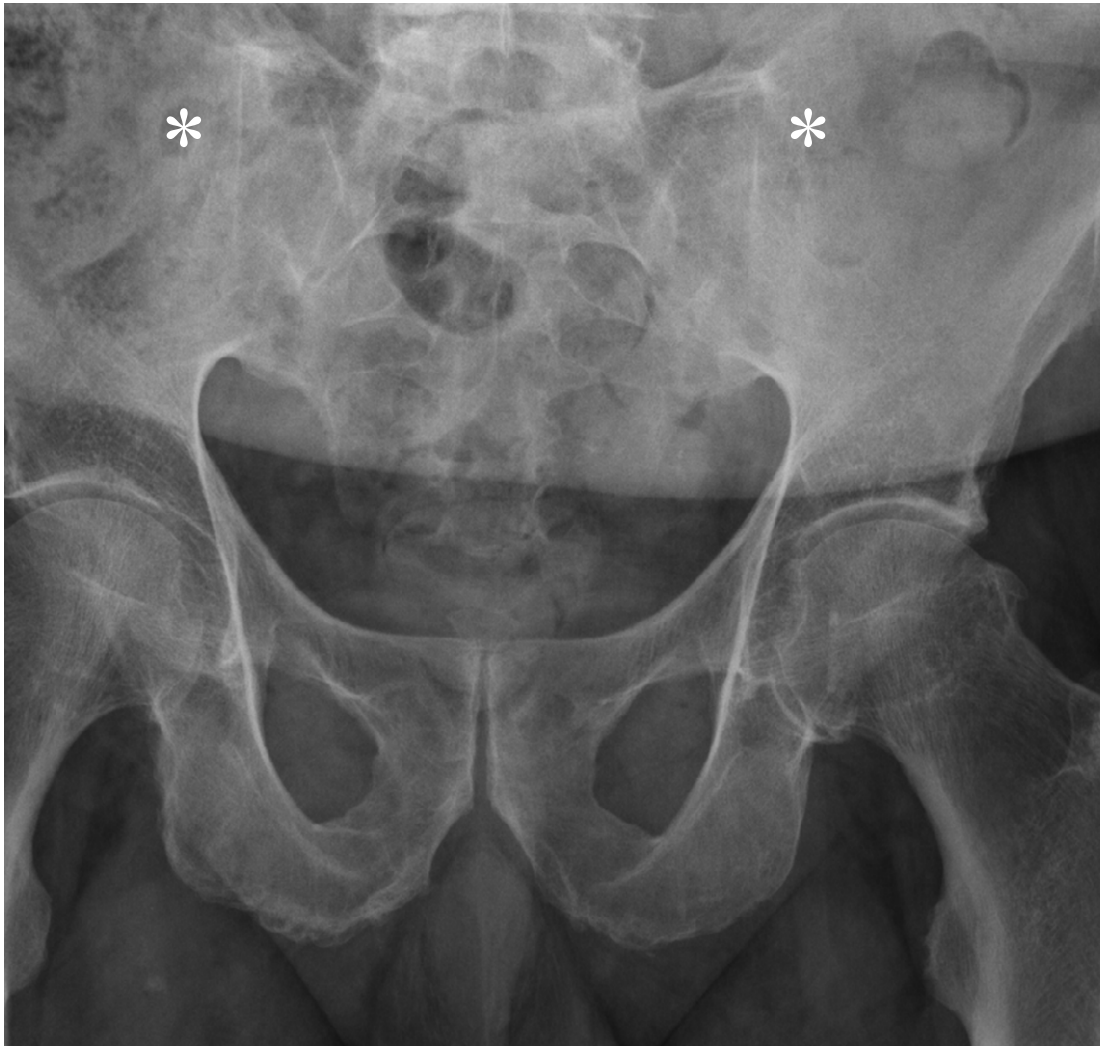


Abbildung 9: Beckenübersicht (09.10.2006) - Kreuzdarmbeingelenke komplett ankylosiert und nicht mehr abgrenzbar. Beide Hüftgelenke mit verschmälerten Gelenkspalten, verstärkter Randsklerosierung des Pfannendaches, diskreten osteophytären Ausziehungen und links am Femurkopf umlaufendem Osteophyt. Sakroiliitis Grad IV bds.

Patient 4, männlich, 29 Jahre

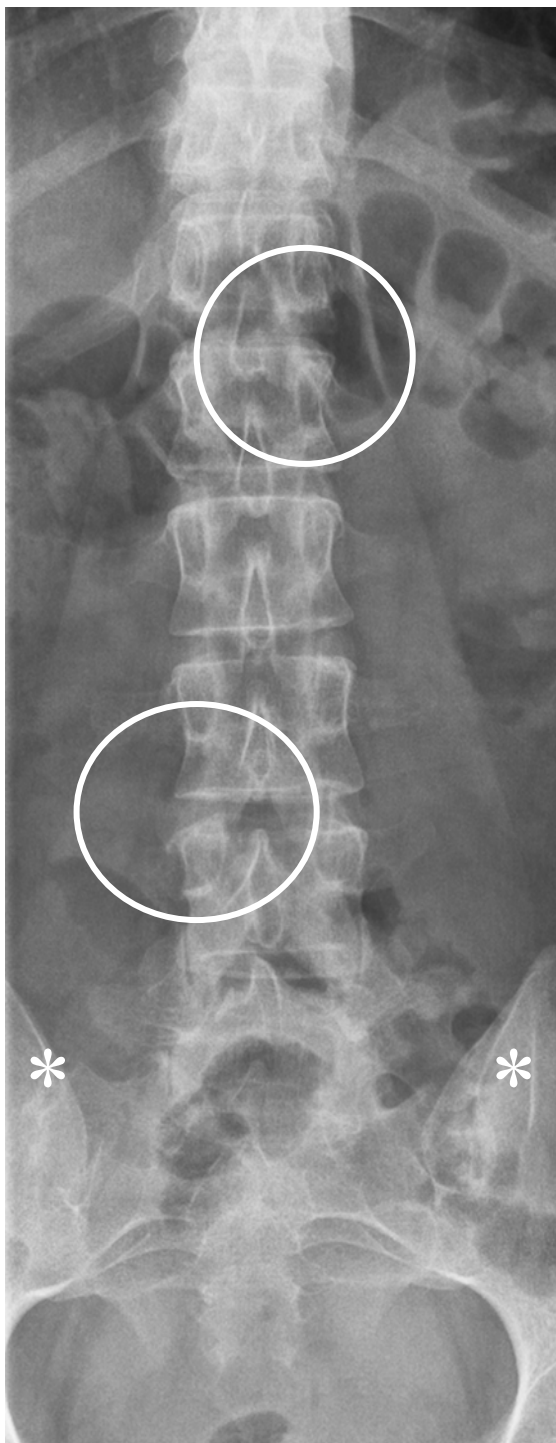


Abbildung 10: LWS-ISG (22.02.2008) - Beidseitige Sakroiliitis Grad IV. Facettengelenksankylose Th12/L1 und L3/L4.

Patient 5, weiblich, 54 Jahre



Abbildung 11: LWS (03.03.2008) - Suspekte L3/L4 Facettengelenke mit semizirkulärer Sklerosierung L3/L4. Auffällig ist die ausgeprägte Sklerosierung der Facettengelenke mit unregelmäßigem Gelenkspalt über die gesamte LWS. Exzessiv osteophytäre Anlagerungen, zuviel für gering ausgeprägte Bandscheibenveränderungen.

Patient 6, weiblich, 64 Jahre



Abbildung 12: LWS-ISG (06.11.2007) - Die Röntgenuntersuchung der LWS und der IS-Gelenke zeigt das Bild einer IS-Arthritis im bereits fortgeschrittenen Stadium.





Abbildung 13: LWS-ISG (06.11.2007) - Die Röntgenuntersuchung der LWS zeigt das Bild einer Spondylitis anterior auf Wirbelkörperhöhe L2/L3. Osteochondrose L5/S1 mit deutlichen Facettengelenksarthrosen in den unteren LWS-Segmenten. Am thorako-lumbalen Übergang zeigen sich angedeutete Syndesmophyten.

### 3.2.5 Beispiele axialer MRT-Bilder

Patient 1, weiblich, 64 Jahre

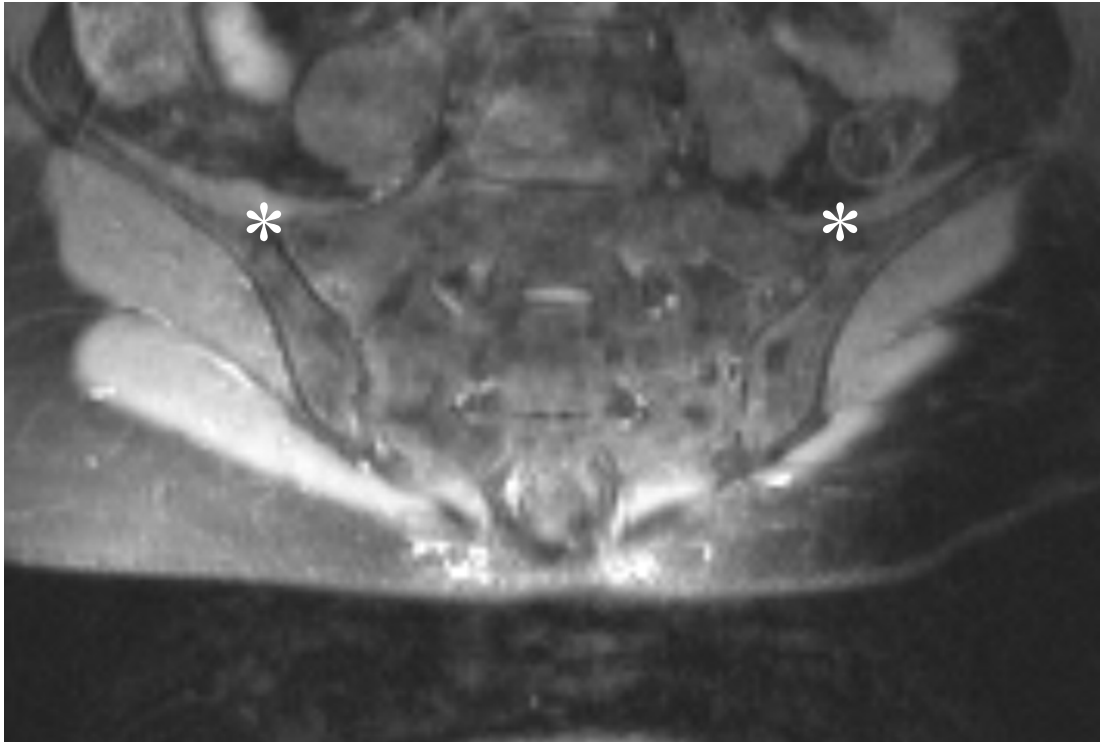


Abbildung 14: ISG (19.11.2007) - Pathologische Kontrastmittel-Mehrbelegung in beiden IS-Gelenken im Sinne einer IS-Arthritis mit irregulär begrenztem Gelenkspalt. Ausgeprägte schwarze Flecken im Bereich beider IS-Gelenke als Zeichen für Sklerosierungsareale. Ödematöse Veränderung im Bereich des rechten IS-Gelenkes als Hinweis für ein Entzündungsareal.

Patient 2, weiblich, 83 Jahre

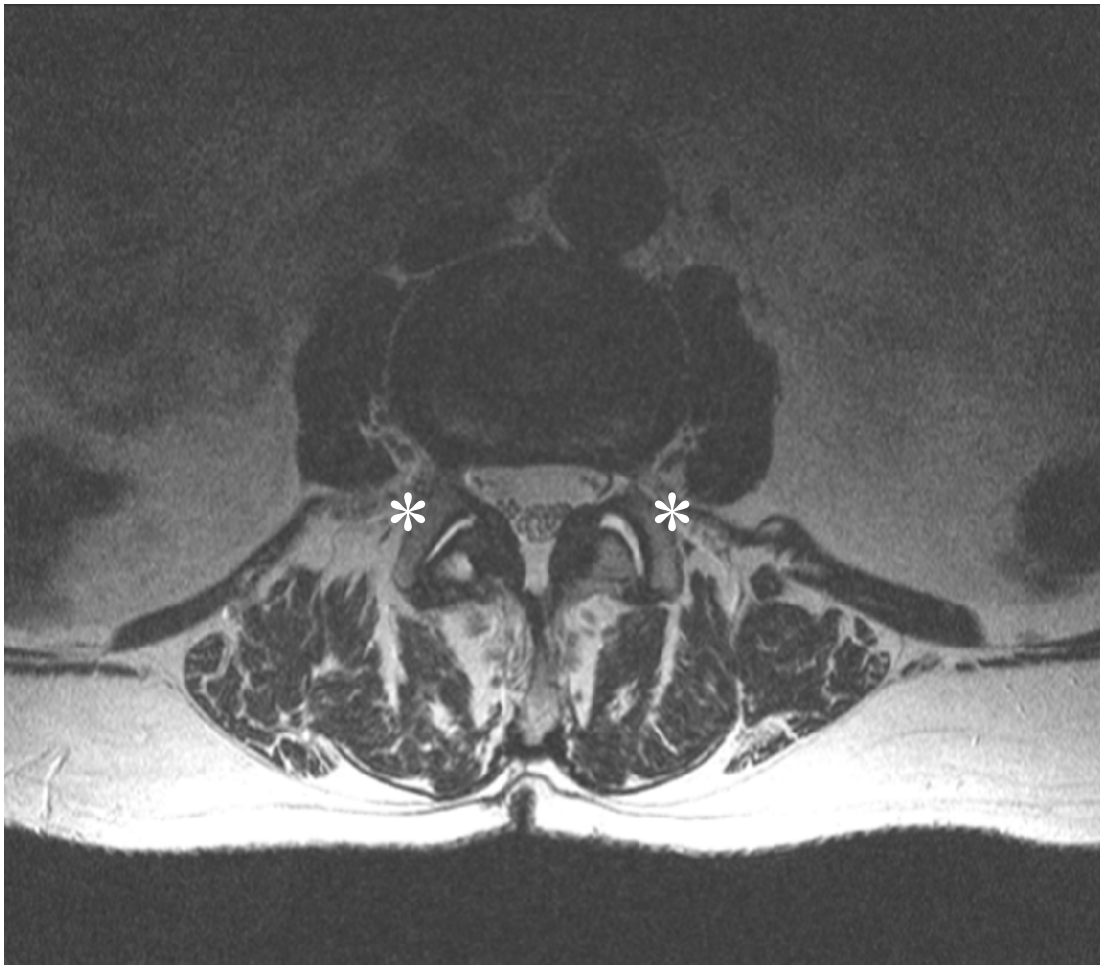


Abbildung 15: LWS (24.01.2005) - Gelenkergüsse und Signalzysten entlang der kleinen Wirbelgelenke, so dass hier von einer Spondylarthritis der kleinen Wirbelgelenke auszugehen ist.



Abbildung 16: LWS (24.01.2005) - Gelenkergüsse und Signalzysten entlang der kleinen Wirbelgelenke, so dass hier von einer Spondylarthritis der kleinen Wirbelgelenke auszugehen ist.

### 3.3 Peripherer Gelenkbefall bei Sklerodermie

#### 3.3.1 Allgemeine Beschreibung im Vergleich zu SLE / ÜK

Die Röntgendiagnostik der peripheren Gelenke wurde bei 47 Patienten mit SSc (81%) durchgeführt. Im Vergleich dazu wurden 32 Patienten mit SLE (74%) und 13 Patienten mit ÜK (93%) an peripheren Gelenken geröntgt. Bei einer Gegenüberstellung der Häufigkeit der Röntgenuntersuchung von Patienten mit SSc vs. SLE+ÜK ergibt sich im Gesamtbild im exakten Fisher Test kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Röntgendiagnostik ( $p=0,82$ ). Interessanterweise ergibt der Vergleich der Röntgendiagnostik der SSc-Patienten an der Wirbelsäule (45%) im Gegensatz zu der Diagnostik an den peripheren Gelenken (81%) dagegen einen signifikanten Unterschied ( $p<0,001$ , exakter Fisher Test): So werden die Patienten mit SSc an den peripheren Gelenken häufiger geröntgt als an der Wirbelsäule (Verweis für die Röntgendiagnostik an der Wirbelsäule auf Abschnitt 3.2.1). Von 58 Patienten mit SSc weisen 15 Patienten (26%) radiologisch Zeichen einer destruierenden peripheren Arthritis auf. Bei 21% der SLE-Patienten und bei 43% der ÜK-Patienten sind radiologisch auch destruierende periphere Arthritiden feststellbar (Tabelle 10). Bei 19% der SSc-Gruppe, 30% der SLE-Gruppe und 43% der ÜK-Gruppe konnten aktive Arthritiden durch den klinischen Untersuchungsbefund unterstützt durch Sonografie und / oder MRT nachgewiesen werden. Bei einem Vergleich der Häufigkeit eines peripheren Befalls bei SSc (31%) im Vergleich zu SLE und ÜK ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang für eine erhöhte Häufigkeit bei SSc ( $p=0,18$ , exakter Fisher Test). Im Vergleich zu SLE und ÜK beträgt das relative Risiko eines SSc-Patienten an einer Arthritis zu erkranken 0,71 in einem 95 % Konfidenzintervall von 0,41-1,19.

Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit peripherem Befall. Nachweis der Arthritis radiologisch und/oder klinisch, unterstützt durch Sonografie und/oder MRT (\*p=0,18 SSc vs. SLE+ÜK im exakten Fisher Test, RR = rel. Risiko + 95% Konfidenz).

	Gesamt	Arthritis radiologisch	Aktive Arthritis	Arthritis Gesamt	
	n	n	n	n	
SSc	58	15(26%)	11 (19%)	18 (31%)*	RR 0,71 (0,41-1,19)
SLE	43	9 (21%)	13 (30%)	17 (40%)	
ÜK	14	6 (43%)	6 (43%)	8 (57%)	

Von den elf festgestellten aktiven Arthritiden der SSc-Patienten wurden neben dem klinischen Untersuchungsbefund fünf (45%) sonografisch gesichert. Zwei (18%) wurden sowohl sonografisch als auch kernspintomografisch gesichert, das heißt vier (36%) aktive Arthritiden wurden ausschließlich durch die klinische Untersuchung diagnostiziert. Drei (23%) der 13 festgestellten aktiven Arthritiden aus der SLE-Gruppe sind zusätzlich sonografisch abgesichert und weitere vier (31%) sowohl sonografisch als auch kernspintomografisch. Von den sechs aktiven Arthritiden aus der ÜK-Gruppe, wurden zwei (33%) sonografisch, eine (17%) kernspintomografisch und eine (17%) weitere sowohl sonografisch als auch kernspintomografisch neben dem klinischen Untersuchungsbefund nachgewiesen. Hierbei beziehen sich die Prozentangaben in den einzelnen Gruppen auf die Anzahl der Patienten innerhalb dieser Gruppen und nicht auf das Gesamtkollektiv.

Insgesamt ist bei 31% der Patienten mit Sklerodermie eine Arthritis zu verzeichnen. Davon haben 12% eine nur radiologisch nachgewiesene Arthritis, 5% eine nur klinisch bzw. durch die Zusatzdiagnostik nachgewiesene Arthritis und 14% eine sowohl abgelaufene radiologisch nachgewiesene destruierende Arthritis als auch gegenwärtig aktive Arthritis. Die hier erläuterte prozentuale Verteilung wird in der folgenden Abbildung illustriert (Abbildung 17).

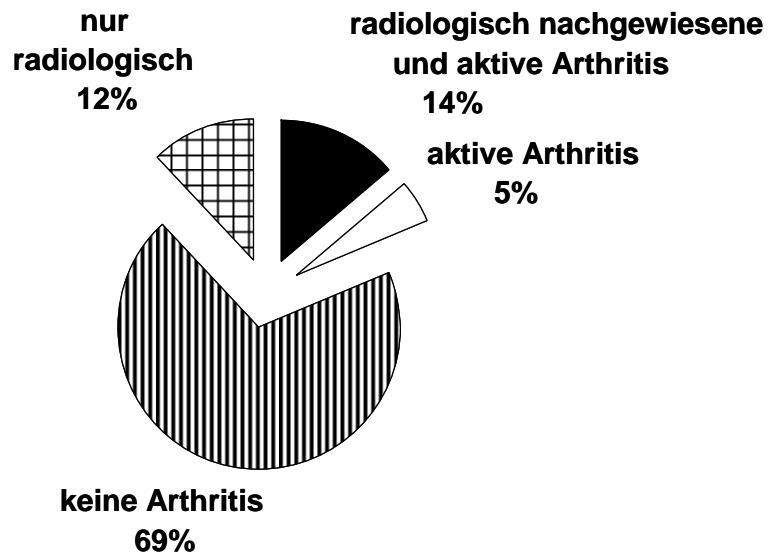


Abbildung 17: Anteil der Sklerodermie-Patienten mit Arthritis-Befunden. Radiologisch bezieht sich auf die Röntgendiagnostik, aktive Arthritis auf den klinischen Befund, unterstützt durch Sonografie und / oder MRT.

In der SSc-Gruppe weisen zwölf Patienten radiologisch Zeichen der Carpusarthritis auf, sieben Patienten eine Arthritis an den Fingergelenken, neun Patienten eine Arthritis an den Füßen, ein Patient eine Gonitis, zwei Patienten eine Coxitis und ein Patient eine Omarthritis. Die Lokalisationen der radiologisch festgestellten peripheren Arthritiden und der aktiven Arthritiden der Sklerodermie-Patienten sind der Tabelle 11 zu entnehmen. Die betroffenen peripheren Gelenke der Vergleichsgruppen sind nach dem gleichen Schema in den Tabellen 12 und 13 aufgeführt. Es wird deutlich, dass die Carpusarthritis bei allen drei Patienten-Gruppen führend ist. Im Gegensatz dazu ist der Befall größerer Gelenke, wie Schulter und Hüfte, eher seltener. Zu beachten ist, dass die bildgebende Diagnostik nach der klinischen Indikation und nicht systematisch erfolgte.

Tabelle 11: Lokalisation der peripheren Arthritiden der SSc-Patienten.

SSc	Arthritis radiol.	Aktive Arthritis	Arthritis Gesamt
Handgelenk	12 (21%)	4 (7%)	13 (22%)
Finger	7 (12%)	3 (5%)	9 (16%)
Fuß	9 (16%)	5 (9%)	11 (19%)
Knie	1 (2%)	3 (5%)	4 (7%)
Hüfte	2 (3%)	-	2 (3%)
Schulter	1 (2%)	-	1 (2%)

Tabelle 12: Übersicht der peripheren Arthritiden der Patienten mit Überlappungskollagenose.

ÜK	Arthritis radiol.	Aktive Arthritis	Arthritis Gesamt
Handgelenk	2 (14%)	4 (29%)	5 (36%)
Finger	2 (14%)	-	2 (14%)
Fuß	3 (21%)	3 (21%)	4 (29%)
Knie	2 (14%)	-	2 (14%)
Hüfte	-	-	-
Schulter	1 (7%)	1 (7%)	1 (7%)

Tabelle 13: Darstellung der peripheren Arthritiden der SLE-Patienten.

SLE	Arthritis radiol.	Aktive Arthritis	Arthritis Gesamt
Handgelenk	4 (9%)	8 (19%)	10 (23%)
Finger	2 (5%)	5 (12%)	7 (16%)
Fuß	2 (5%)	4 (9%)	4 (9%)
Knie	3 (7%)	3 (7%)	4 (9%)
Hüfte	2 (5%)	2 (5%)	3 (7%)
Schulter	1 (2%)	1 (2%)	2 (5%)



Bei Betrachtung von der Häufigkeit der Organbeteiligung oder der immunsuppressiven Therapie der SLE-Patienten mit Arthritis im Vergleich zu SLE-Patienten ohne peripheren Gelenkbefall lässt sich feststellen, dass im exakten Fisher Test kein signifikanter Unterschied besteht. Die Häufigkeiten sind in den folgenden zwei Tabellen detailliert aufgeführt (Tabelle 14 und 15). Weiterhin kann beim Vergleich der SLE-Patienten und der SSc-Patienten mit Arthritis im exakten Fisher Test kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer Nierenbeteiligung oder Gefäßbeteiligung festgestellt werden (Verweis für SSc auf Abschnitt 3.3.3.1 Organbeteiligung). Auch die Behandlung dieser Patienten mit Kortison zeigt keinen Unterschied. Dagegen ergibt die Behandlung mit weiteren Immunsuppressiva einen signifikanten Unterschied. Die SLE-Patienten mit Arthritis werden zu einem signifikant höheren Anteil als die SSc-Patienten mit Arthritis mit einem Immunsuppressivum behandelt ( $p=0,04$ , exakter Fisher Test) (Verweis für SSc auf Abschnitt 3.3.3.2 Therapie).

Tabelle 14: Organbeteiligung der Patienten mit SLE.

	Gesamt	Subgr. mit Arthr.	Subgr. ohne Arthr.
	n = 43	n = 17	n = 26
Niere	21 (49%)	7 (41%)	14 (54%)
Gefäße	29 (67%)	14 (82%)	15 (58%)
Haut	31 (72%)	12 (71%)	19 (73%)
ZNS	19 (44%)	6 (35%)	13 (50%)
Serositis	14 (33%)	8 (47%)	6 (23%)

Tabelle 15: Therapie der SLE-Patienten.

	Gesamt	Subgr. mit Arthr.	Subgr. ohne Arthr.
	n = 43	n = 17	n = 26
Kortison	38 (88%)	14 (82%)	24 (92%)
Immunsuppressiva	36 (84%)	14 (82%)	22 (85%)

### *3.3.2 Analyse in Bezug auf Sklerodermie-Subtyp*

Die SSc-Formen in der Gruppe der 18 SSc-Patienten mit Arthritis verteilen sich folgendermaßen: Drei (17%) Patienten weisen eine diffuse Sklerodermie, elf Patienten (61%) ein CREST-Syndrom und vier Patienten (22%) eine sonstige Form der limitierten Sklerodermie auf (Abbildung 18).

Der Vergleich der Häufigkeit eines peripheren Befalls bei der diffusen Form im Vergleich zum CREST-Syndrom ergibt ein gerade noch nicht signifikantes Ergebnis für eine erhöhte Häufigkeit einer peripheren Gelenkbeteiligung beim CREST-Syndrom ( $p=0,07$ , exakter Fisher Test). Weitere Unterschiede in der Häufigkeit der peripheren Arthritis zwischen den Sklerodermie-Formen finden sich nicht.

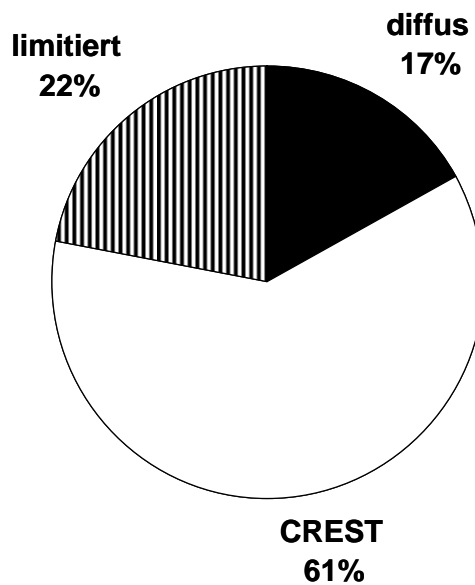


Abbildung 18: SSc-Formen der Arthritis-Patienten.

### *3.3.3 Vergleich von Patienten mit / ohne peripheren Befall*

Eine zusammenfassende Übersicht, die die SSc-Patienten mit und ohne Arthritis gegenüberstellt, zeigt die folgende Tabelle (Tabelle 16).

Tabelle 16: Charakteristika der Patienten mit und ohne peripherer Arthritis (\*p=0,02 im Mann und Whitney U-Test).

	Gesamt	Subgr. ohne Arthr.	Subgr. mit Arthr.
	n = 58	n = 40	n = 18
Alter Mw $\pm$ SD	56 $\pm$ 13	53 $\pm$ 12	62 $\pm$ 15*
Anzahl weibl. (%)	48 (83%)	33 (83%)	15 (83%)
Größe (cm)	165 $\pm$ 9	166 $\pm$ 9	164 $\pm$ 10
Gewicht (kg)	71 $\pm$ 16	71 $\pm$ 14	72 $\pm$ 19
Betroffene Familienmitgl. (%)	8 (14%)	4 (10%)	4 (22%)
ACR-Kriterien SSc erfüllt	47 (81%)	33 (83%)	14 (78%)
mRSS Mw $\pm$ SD	9 $\pm$ 8	10 $\pm$ 7	8 $\pm$ 8
mRSS	9 (0-33)	10 (2-33)	8 (0-27)
Mw (Min-Max)			
Rheumafaktor	5 von 47 (11%)	4 von 31 (13%)	1 von 16 (6%)
CCP	3 von 31 (10%)	2 von 21 (10%)	1 von 10 (10%)
ANA-Titer Median (1.Quartil,3.Quartil)	640 (320,1280)	640 (320,1280)	640 (320,640)

Wie in Tabelle 16 detailliert dargestellt wird, sind SSc-Patienten mit Arthritiszeichen signifikant älter als Patienten ohne Arthritis (p=0,02, Mann und Whitney U-Test). Im Vergleich zu der signifikanten Altersarthritis der SSc-Patienten besteht kein signifikant erhöhtes Alter der SLE-Patienten mit Arthritis im Vergleich zu Patienten ohne Arthritis (p=0,88, Mann und Whitney U-Test). Die SLE-Patienten mit Arthritis sind im Durchschnitt 47 $\pm$ 15 Jahre, die Patienten ohne Arthritis 46 $\pm$ 10 Jahre alt. Bezogen auf die Höhe des mRSS (p=0,16, Mann und Whitney U-Test) und auf das Geschlecht (p=1,0, exakter Fisher Test) zeigen sich im Vergleich mit SSc-Patienten keine Unterschiede. Jeweils 83% der SSc-Patienten mit und ohne Arthritis sind weiblich und 17% sind männlich.

In der Übersicht sind weiterhin folgende Charakteristika aufgeführt: 22% der SSc-Patienten mit Arthritis und 10% der SSc-Patienten ohne Arthritis sind familiär vorbelastet. 33 der SSc-Patienten ohne Arthritis und 14 SSc-Patienten mit Arthritis erfüllen die ACR-Kriterien für SSc.

Bei der Betrachtung der Erkrankungsdauer der Patienten mit und ohne Arthritis fällt im Mann und Whitney U-Test kein signifikanter Unterschied auf (Abbildung 19). Dabei wurde die Erkrankungsdauer gerechnet vom Zeitpunkt der Erstdiagnose des Raynaud-Syndroms ( $p=0,50$ ), der Hautbeteiligung ( $p=0,89$ ) und der Organbeteiligung ( $p=0,52$ ).

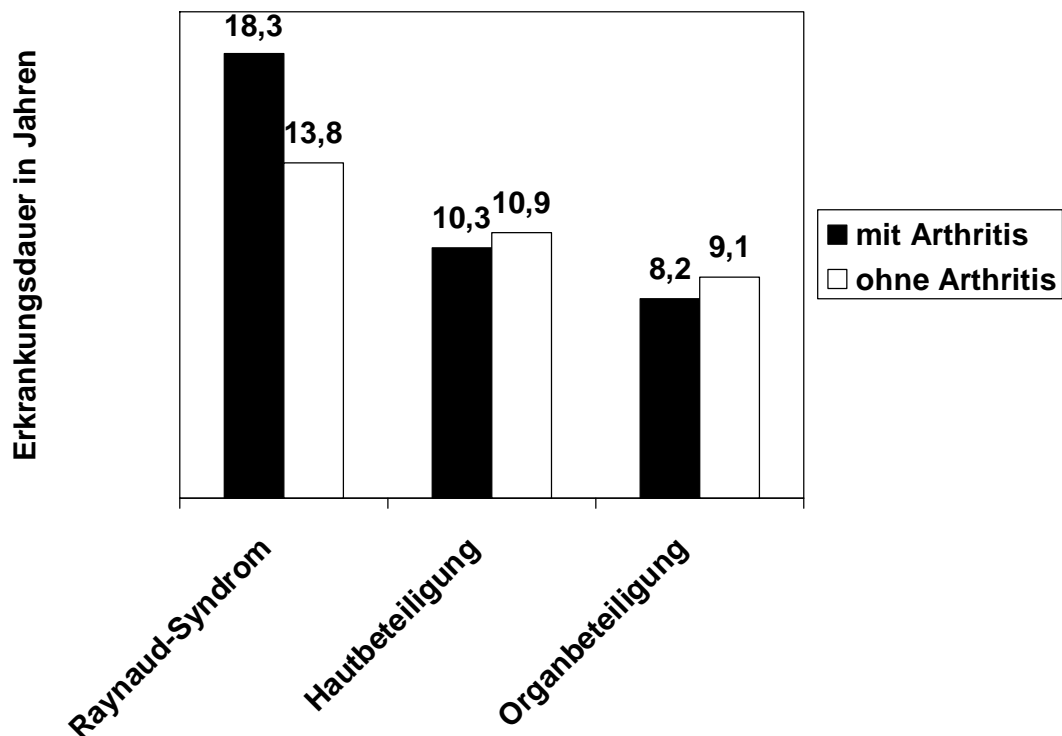


Abbildung 19: Erkrankungsdauer ab Beginn des Raynaud-Syndroms, der Hautbeteiligung und der Organbeteiligung.

### 3.3.3.1 Organbeteiligung

Unter Berücksichtigung der erwähnten Einschränkung bei der Beurteilung der Organbeteiligung, verteilt sich der Organbefall der SSc-Patienten mit Arthritis im Wesentlichen folgendermaßen: 67% der Patienten mit Arthritis leiden an einer Lungenfibrose, 39% haben eine PAH und / oder eine Nierenbeteiligung und 17% der Patienten mit Arthritis haben eine Herzbeteiligung (Tabelle 17). Auch hier ist die Beteiligung der Lunge vorherrschend. Zusammenfassend können im exakten Fisher

Test bezogen auf Organbefallsmuster keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Tabelle 17: Organbeteiligung der Patienten mit SSc mit und ohne Arthritis.

	Gesamt	Subgr. ohne Arthr.	Subgr. mit Arthr.
	n = 58	n = 40	n = 18
Lunge Gesamt ( LF u/o PAH )	44 (76%)	28 (70%)	16 (89%)
Lungenfibrose	38 (66%)	26 (65%)	12 (67%)
PAH	18 (31%)	11 (28%)	7 (39%)
Herz	18 (31%)	15 (38%)	3 (17%)
Niere	20 (34%)	13 (33%)	7 (39%)
Muskulatur	7 (12%)	5 (13%)	2 (11%)
Gefäße	58 (100%)	40 (100%)	18 (100%)

### 3.3.3.2 Therapie

61% der Patienten mit Arthritis werden mit Prednisolon und 44% mit anderen Immunsuppressiva behandelt (Tabelle 18). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der immunsuppressiven Therapie und in der Existenz der peripheren Arthritis nach dem exakten Fisher Test. Kortison vs. kein Kortison ( $p=0,15$ ), Immunsuppressiva vs. keine Immunsuppressiva ( $p=0,24$ ).

Tabelle 18: Therapie der SSc-Patienten.

	Gesamt	Subgr. ohne Arthr.	Subgr. mit Arthr.
Therapie			
- Kortison	26 (45%)	15 (38%)	11 (61%)
- Andere Immuns.	19 (33%)	11 (28%)	8 (44%)

Insgesamt werden 67% der Arthritispatienten immunsuppressiv behandelt, davon 22% nur mit Kortison, 6% mit anderen Immunsuppressiva und weitere 39% mit Kortison sowie einem anderen Immunsuppressivum (Abbildung 20).

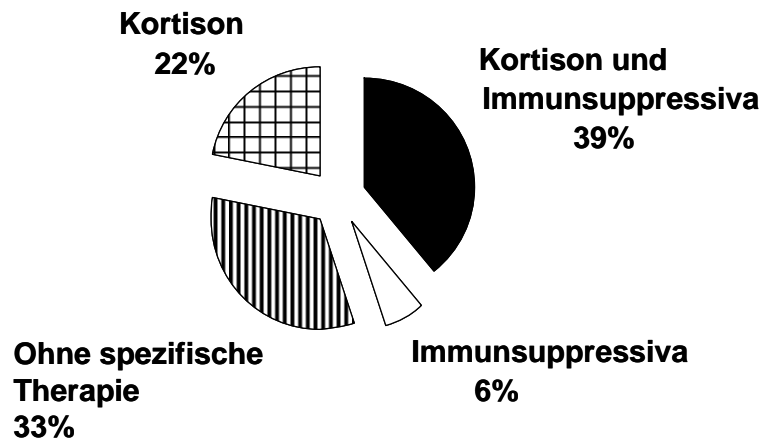


Abbildung 20: Therapie der Sklerodermie-Patienten mit Arthritis.

Eine genaue Medikamenten-Übersicht über die zwölf Arthritispatienten, die immunsuppressiv behandelt werden, wird in der folgenden Tabelle aufgeführt (Tabelle 19). Elf Patienten aus der Gruppe der Arthritis-Patienten werden mit 1-5mg/d Prednisolon behandelt. Sieben dieser Patienten erhalten noch zusätzlich ein anderes Immunsuppressivum. Ein einziger Patient aus der Gruppe wird lediglich mit MTX behandelt.

Tabelle 19: Übersicht über die immunsuppressive Therapie der 12 Arthritispatienten.

Patient 1, weiblich, 72 Jahre	1mg/d Prednisolon
Patient 2, weiblich, 72 Jahre	5mg/d Prednisolon
Patient 3, weiblich, 69 Jahre	5mg/d Prednisolon
Patient 4, weiblich, 53 Jahre	5mg/d Prednisolon
Patient 5, männlich, 63 Jahre	5mg/d Prednisolon+Cyclophosphamid
Patient 6, weiblich, 38 Jahre	5mg/d Predn.+Hydroxychloroquinsulfat
Patient 7, weiblich, 39 Jahre	5mg/d Prednisolon+Infliximab
Patient 8, weiblich, 71 Jahre	5mg/d Prednisolon+MTX
Patient 9, weiblich, 65 Jahre	5mg/d Prednisolon+MTX
Patient 10, weiblich, 70 Jahre	5mg/d Predn.+Mycophenolatmofetil
Patient 11, weiblich, 83 Jahre	5mg/d Prednisolon+Penicillamin
Patient 12, männlich, 29 Jahre	MTX

Insgesamt werden drei der 18 Arthritispatienten mit MTX behandelt. Drei weitere Patienten ohne Arthritis werden auch mit MTX behandelt, so dass im exakten Fisher Test kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen in der Behandlung mit MTX besteht ( $p=0,36$ ).

### 3.3.4 Beispiele peripherer Röntgenbefunde

Hier folgen konventionelle Röntgenbilder von Sklerodermie-Patienten mit peripheren Arthritiden (Abbildung 21 bis 35). Die Röntgendiagnostik an den peripheren Gelenken wurde in allen drei Gruppen häufiger durchgeführt als an der Wirbelsäule. 47 (81%) der SSc-Patienten wurden an den peripheren Gelenken geröntgt, davon haben 11 Patienten eine diffuse Sklerodermie, 15 Patienten ein CREST-Syndrom und 21 Patienten eine sonstige Form der limitierten Sklerodermie. Auch wurden 32 (74%) SLE-Patienten und 13 (93%) Patienten mit Überlappungskollagenose an den peripheren Gelenken geröntgt. Der Vergleich der Häufigkeiten in der Röntgendiagnostik der peripheren Gelenke ergibt im exakten Fisher Test in den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Patient 1, weiblich, 72 Jahre



Abbildung 21: Beide Hände d.v. (02.10.2007) - Es zeigen sich Veränderungen im Sinne einer Arthritis, zum Teil mit Fehlstellungen im Bereich der PIP-Gelenke II und III bds. sowie betont im Bereich der DIP-Gelenke II und III rechts bei Gelenkspaltdestruktion und Fehlstellung mit fehlender oder geringer osteophytärer Randreaktion.



Patient 2, weiblich, 69 Jahre



Abbildung 22: Beide Hände d.v. (02.10.2007) - Vereinzelt zystische Aufhellungen im Bereich des rechten Carpus mit pathologischem Radioulnargelenk rechts im Sinne einer Carpusarthritis.

Patient 3, männlich, 66 Jahre



Abbildung 23: Beide Hände d.v. (09.10.2006) - Bds. deutlich vermehrte Sklerosierung, Gelenkspaltverschmälerung und linksseitig teils auch knöcherne Durchbauung der MCP-Gelenke. Daumensattelgelenk rechtsseitig mit deutlich verstärkter osteophytärer Ausziehung, Randsklerosierung und Gelenkspaltverschmälerung. Osteophytäre Anbauten multipler Gelenke der DIP, PIP und MCP- Reihen, teils auch Kapselverkalkung, insbesondere MCP V, PIP V links, MCP II rechts. Zystische Strukturen im Processus styloideus ulnae linksseitig.

Patient 4, weiblich, 39 Jahre



Abbildung 24: Beide Hände d.v. (01.10.2007) – Pathologisches Radioulnargelenk rechts im Sinne einer Carpusarthritis.

Patient 5, weiblich, 72 Jahre



Abbildung 25: Beide Hände d.v. (15.10.2008) - Abgelaufene Carpusarthritis rechts mit sekundärarthrotischen Veränderungen. Arthritische Veränderungen im Radiocarpal- und Radioulnargelenk rechts. Verschmälerung des rechten Radiocarpalgelenkes mit Ulnarvorschub. Intercarpale Gelenkspaltverschmälerung. Arthritische Veränderungen der PIP-Gelenke mit Subluxationsstellung.

Patient 6, männlich, 29 Jahre



Abbildung 26: Beide Hände d.v. (13.02.2008) - Fast komplette Ankylose der Carpi bds. nach Arthritis mit sekundärarthrotischen Veränderungen, außerdem mit älteren Zysten durchsetzt, als Hinweis auf stattgehabte Arthritiden mit ausgeprägt pathologischen Radioulnargelenken. Die MCP-Gelenke II und III rechts erosiv verändert. MCP-Gelenk III rechts vermutlich ankylosiert. PIP-Gelenk III links erosiv durchbaut sowie teilweise in Fehlstellung ankylosiert. Ebenfalls Ankylose PIP-Gelenke II und V rechts, Subluxation PIP-Gelenk III rechts. Gelenknah betont leicht erhöhte Strahlentransparenz. Supinationsfehlstellung beider Hände.

Patient 7, weiblich, 83 Jahre



Abbildung 27: Beide Hände d.v. (06.07.2007) - Leicht erhöhte Strahlentransparenz. Verschmälerung des radiocarpalen Gelenkspaltes links. Ausgedehnte periartikuläre Verkalkungen im Bereich des Diskus distal der Ulna. Schwerste, destruierend anmutende Rhizarthrose bds. Ausgedehnte entzündliche Destruktionen mit Luxationsstellung in den MCP II-III, im MCP II-IV rechts, im MCP III rechts zudem möglicherweise beginnende Ankylosierung. Deutliche konzentrische Gelenkspaltverschmälerung im MCP IV links mit auch hier beginnender Subluxationsstellung. Am ehesten sekundäre, schwere Arthrosen in nahezu sämtlichen Fingerendgelenken, so DIP I, II, IV rechts und I bis V links. Im DIP I links möglicherweise beginnende Ankylosierung. Die Veränderungen in den Fingerendgelenken am ehesten im Rahmen einer destruierenden Arthritis entstanden.

Patient 8, weiblich, 71 Jahre



Abbildung 28: Beide Hände d.v. (14.11.2007) - Kollateralzeichen im Bereich des Carpus rechts mit scheinbar osteophytären Anbauten als Hinweis auf reparative Vorgänge im distalen Radioulnargelenk. Rechtsseitig plumpe Auftreibung des Ulnarköpfchens mit Erweiterung des Gelenkspaltes zwischen Radius und Ulna.

Patient 9, weiblich, 62 Jahre



Abbildung 29: Beide Hände d.v. (04.07.2006) - Diffus erhöhte Strahlentransparenz, regelrechte Weichteilzeichnung. Pathologie des rechten Daumensattel- und Radioulnargelenkes. Kontrakturfehlstellung des MCP I rechts mit arthrotischen Modifikationen und vermehrter Sklerose und Gelenkspaltverschmälerung.



Patient 10, weiblich, 72 Jahre



Abbildung 30: Beide Füße dpl. (15.10.2008) - Calcinosis cutis im Bereich der Füße. Abgelaufene Großzehengrundgelenksarthritis rechts mit Gelenkspaltverschmälerung ohne osteophytäre Anbauten.

Patient 11, weiblich, 70 Jahre



Abbildung 31: Beide Füße dpl. (11.10.2007) - Im Bereich der Fußwurzel finden sich fleckige Entkalkungen, ferner subchondrale Sklerosierungen und Gelenkspaltverschmälerungen, passend zu einer beidseitigen Fußwurzelarthritis. Auch im Bereich der MTP-Köpfchen imponieren fleckige Entkalkungen unter Betonung des Köpfchens V rechts als Ausdruck einer Arthritis, jedoch auch unter Einschluss weiterer MTP-Köpfchen. Darüber hinaus finden sich in den Zehen-PIP- und DIP-Gelenken Zeichen der mäßiggradig ausgeprägten Arthrose.

Patient 12, weiblich, 51 Jahre



Abbildung 32: Beide Füße dpl. (13.12.2007) - Erosive Veränderungen an den MTP-Gelenken III, IV und V rechts. Subluxationsstellung der Großzehe rechts.

Patient 13, weiblich, 70 Jahre



Abbildung 33: Beide Füße dpl. (11.01.2008) - Erhöhte Strahlentransparenz. Großzehengrundgelenk links vereinbar mit Z.n. Arthritis mit sekundärarthrotischen Veränderungen, rechtsseitig weniger ausgeprägt. Kleine zystische Veränderungen an den MTP-Köpfchen II, III und V rechts sowie II bis V links.

Patient 14, männlich, 66 Jahre



Abbildung 34: Fuß seitlich (09.10.2006) - Linksseitig zystische Aufhellungsstrukturen im Os naviculare bei vermehrter Sklerosierung des Talonavikulargelenkes, erhaltenem Gelenkspalt. Radiologisch Hinweise auf ältere Arthritis im Talonavikulargelenk links. Glatt begrenzter plantarer Fersensporn.

Patient 15, weiblich, 70 Jahre

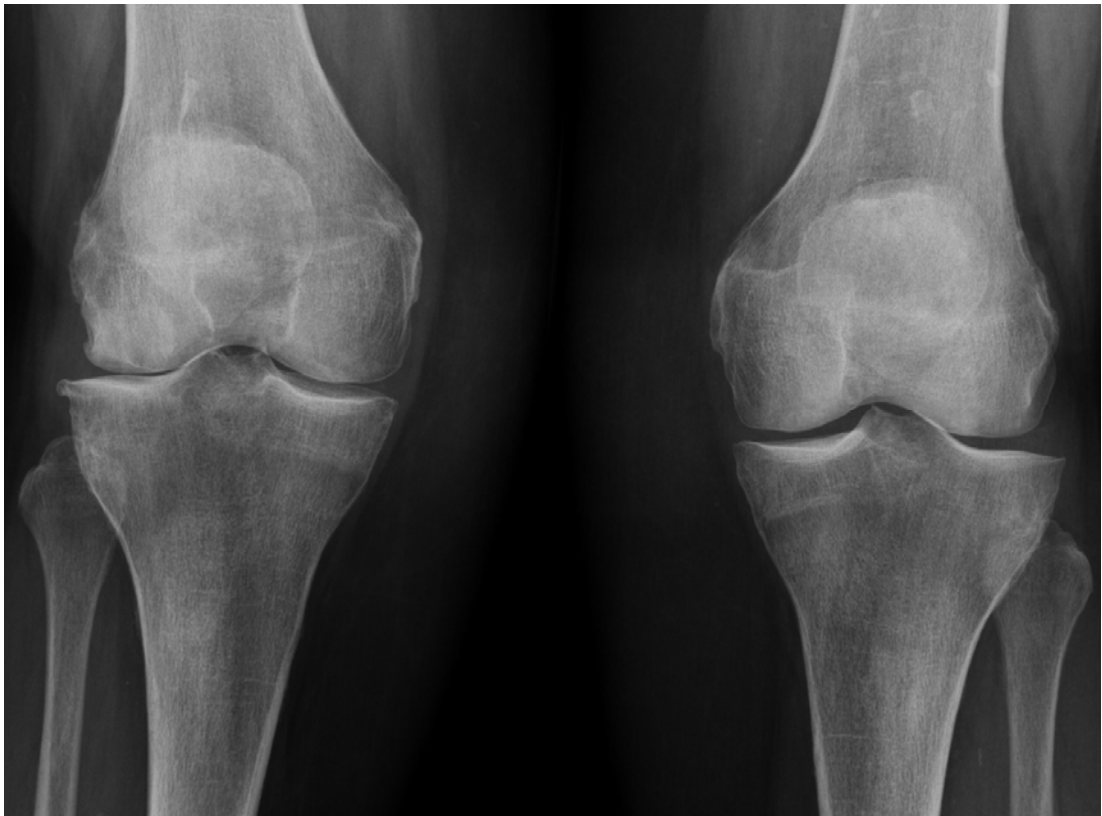


Abbildung 35: Kniegelenke bds. (28.04.2006) - Regelrechte Strahlentransparenz bei gelenknah kleinen Aufhellungsstrukturen. Rechts fortgeschrittene konzentrische Gelenkspaltverschmälerung mit gelenknah bandförmiger subchondraler Demineralisierung im Interkondylarbereich, gering vermehrter Sklerose und geringen osteophytären Anbauten am lateralen Gelenkspalt. Insgesamt Bild einer Gonitis mit sekundärer Gonarthrose. Gesunde kontralaterale Seite im Vergleich.

### 3.3.5 Beispiele peripherer MRT-Bilder

Patient 1, weiblich, 62 Jahre

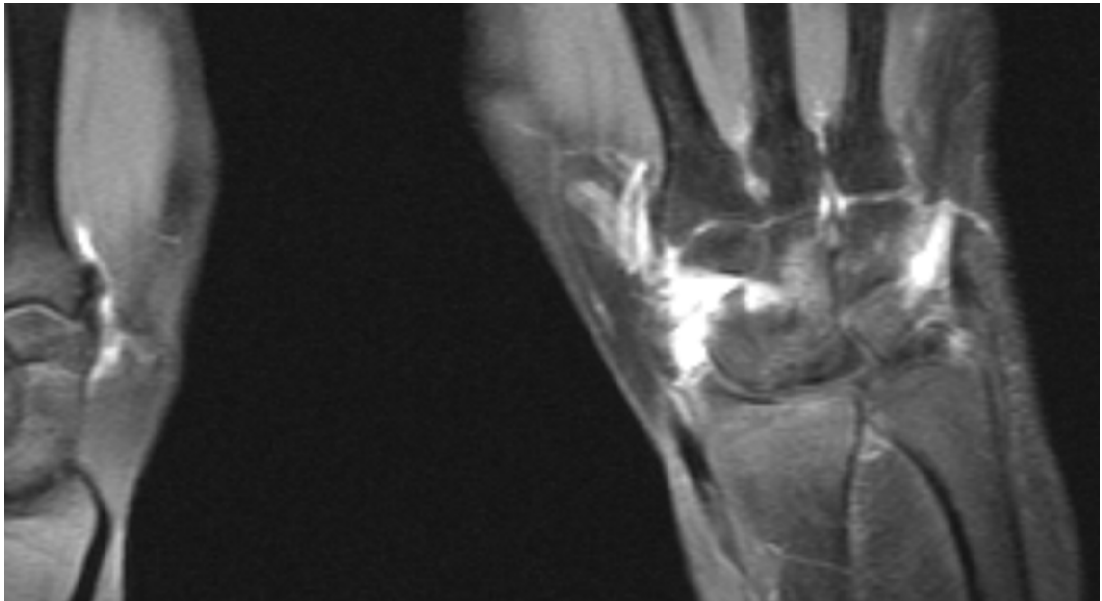


Abbildung 36: Beide Hände (09.08.2007) – Die MRT-Untersuchung zeigt eine ausgeprägte und hochaktive Carpusarthritis nahezu isoliert im Handgelenk mit Knochenmarködem und ausgeprägter Synovialitis.



Abbildung 37: Hand (09.08.2007) – Die MRT-Untersuchung zeigt eine ausgeprägte und hochaktive Carpusarthritis im Handgelenk mit Knochenmarködem und ausgeprägter Synovialitis.

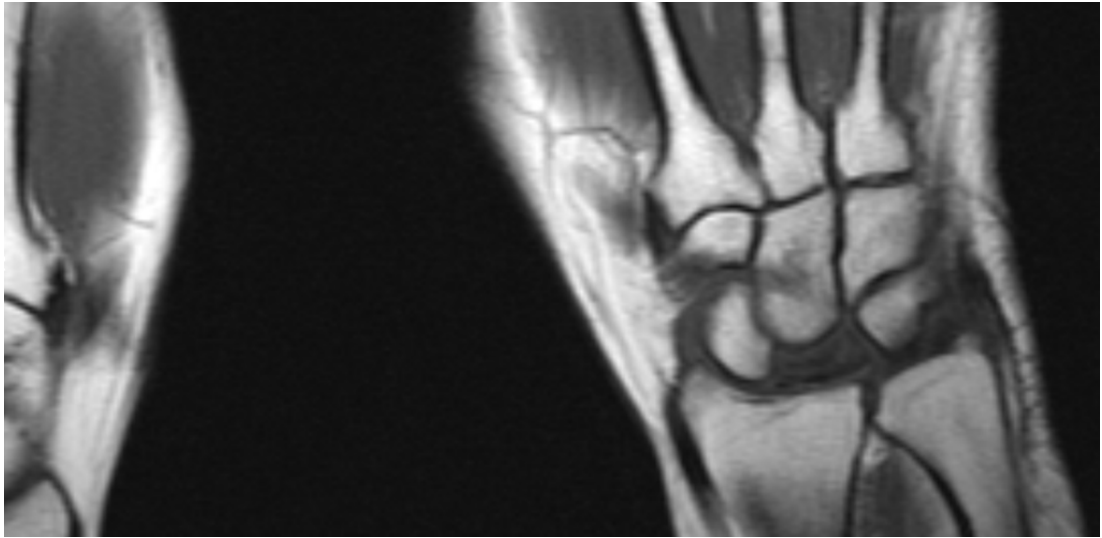


Abbildung 38: Beide Hände (09.08.2007) – Ausgeprägte Gewebevermehrung im Handgelenk.



Abbildung 39: Beide Füße (19.05.2008) – Es besteht eine Synovialitis mit Kapselabhebung im PIP II links.



### 3.4 Sklerodermie-Formen

#### 3.4.1 Charakteristika der Patienten

Nach der Klassifikation von LeRoy et al. (1988) wird die Sklerodermie in die limitierte und die diffuse Form unterteilt. Demzufolge haben 14 der 58 Patienten eine dSSc und 44 Patienten eine lSSc. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit diffuser Sklerodermie beträgt  $46 \pm 11$  Jahre, das der Patienten mit limitierter Sklerodermie  $59 \pm 13$  Jahre. Es besteht eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Form der Sklerodermie. Die Patienten mit limitierter Sklerodermie sind bei Beginn der Studie signifikant älter als die Patienten mit diffuser Sklerodermie ( $p=0,002$ , Mann und Whitney U-Test). Die Patienten mit lSSc sind bei Erkrankungsbeginn bezogen auf den Zeitpunkt der Manifestation sowohl des Raynaud-Syndroms, der Hautbeteiligung als auch der Organbeteiligung tendenziell älter als die Patienten mit dSSc. In der folgenden Tabelle 20 ist diese altersspezifische Darstellung der Subtypen dargestellt. Es besteht ein signifikanter Unterschied im Manifestationsalter der Haut- ( $p=0,03$ ) und der Organbeteiligung ( $p=0,004$ ) zwischen den Subtypen im Mann und Whitney U-Test. Für das Manifestationsalter des Raynaud-Syndroms ergibt sich ein gerade noch nicht signifikantes Ergebnis mit  $p=0,09$ . Dagegen kann im Mann und Whitney U-Test kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die mittlere Erkrankungsdauer der Subtypen festgestellt werden.

Tabelle 20: Altersspezifische Darstellung der Subtypen in Jahren.

	dSSc	lSSc
	n = 14	n = 44
Anteil in Prozent	24%	76%
Alter	$46,4 \pm 11,5$	$59,1 \pm 12,7$
Manifestationsalter		
- Raynaud-Syndrom	$36,4 \pm 15,2$	$43,5 \pm 14,8$
- Hautbeteiligung	$37,4 \pm 13,7$	$48,6 \pm 13,0$
- Organbeteiligung	$37,3 \pm 11,7$	$50,2 \pm 13,1$

Die folgende Abbildung gibt die Verhältnisse der Sklerodermie-Formen differenziert in männliche und weibliche Patienten wieder (Abbildung 40). Dabei sind die männlichen Patienten in der Gruppe dSSc mit einem höheren Anteil vertreten.

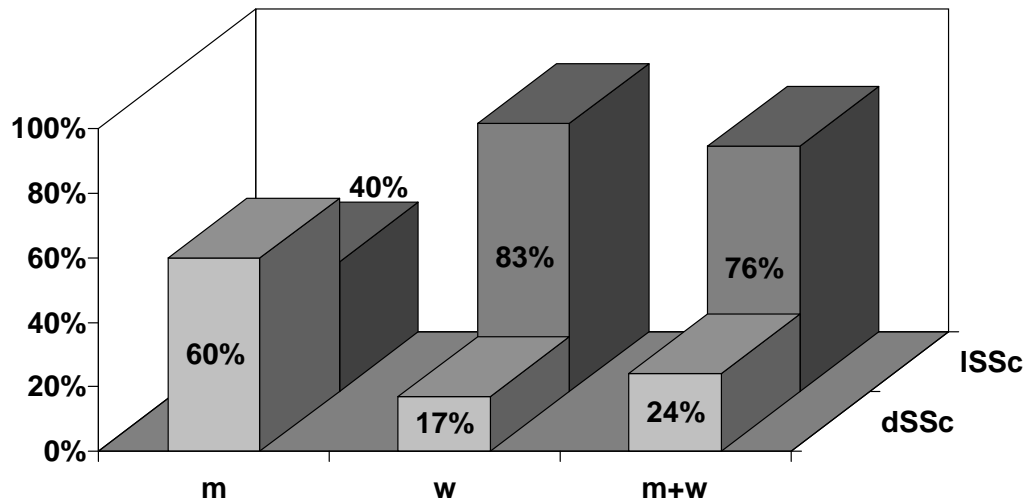


Abbildung 40: Assoziation von Sklerodermie-Form und Geschlecht.

### 3.4.2 Organbeteiligung

Die Lungenfibrose ist bei beiden Sklerodermie-Formen führend (Abbildung 41). Weiterhin ist der Abbildung zu entnehmen, dass es bei der dSSc häufiger zu einer Organbeteiligung kommt. Bei einem Vergleich der beiden Sklerodermie-Formen kann nur ein signifikanter Unterschied im Vorkommen einer Lungenfibrose festgestellt werden. Die Patienten mit diffuser Sklerodermie leiden mit einem signifikanten Unterschied häufiger an einer Lungenfibrose als die Patienten mit einer limitierten Sklerodermie ( $p=0,02$ , exakter Fisher Test). Patienten mit dem CREST-Syndrom haben als Sonderform der SSc häufig eine Lungenfibrose. 44% der lSSc Patienten mit Lungenfibrose haben ein CREST-Syndrom. Trotz fehlender statistischer Signifikanz ist der Unterschied in der Beteiligung der anderen

Organsysteme deutlich. Des Weiteren können Aussagen über den mittleren mRSS der Sklerodermie-Formen gemacht werden. So beträgt der durchschnittliche mRSS der Patienten mit dSSc  $18 \pm 8$  und der der Patienten mit lSSc  $6 \pm 4$ . Es kann ein Zusammenhang in der Höhe des Ausmaßes der Hautbeteiligung (mRSS) und der Form der Sklerodermie festgestellt werden ( $p < 0,001$ , Mann und Whitney U-Test). Der mRSS der Sklerodermie-Patienten mit dSSc ist signifikant höher als der mRSS der Patienten mit lSSc.

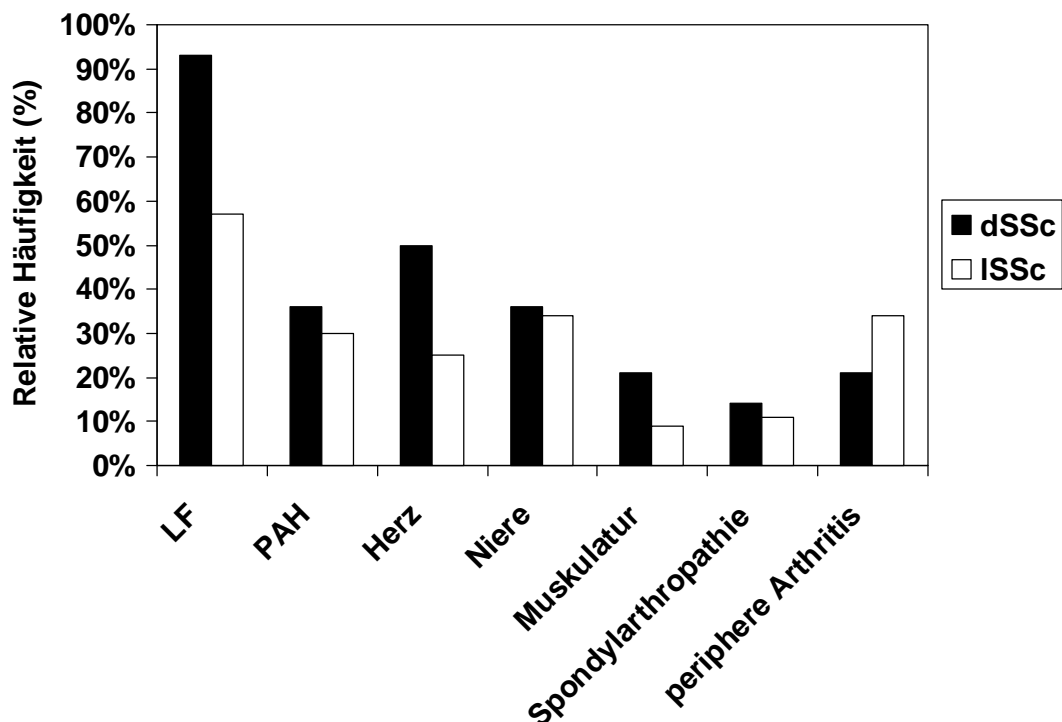


Abbildung 41: Organbeteiligung aufgeschlüsselt nach der Sklerodermie-Form.

### 3.4.3 Autoantikörper

Die folgende Abbildung enthält spezifische serologische Auffälligkeiten der beiden Sklerodermie-Formen (Abbildung 42). In beiden Gruppen ist der Anteil an ANA, ACA und Scl-70 AK dargestellt. Über 95% der Patienten mit lSSc und dSSc haben einen erhöhten ANA-Titer. Die weiteren erhobenen Laborparameter stimmen mit der in der Literatur zu findenden Assoziation der lSSc mit ACA und der dSSc mit Scl-70 AK überein (Braunwald et al. 2001). Es kann ein signifikanter Unterschied in dem Anteil der ACA bei den Patienten mit lSSc im Vergleich zu den

dSSc-Patienten gefunden werden ( $p=0,002$ , exakter Fisher Test), es stellt sich jedoch keine signifikante Beziehung zwischen Scl-70 und den Patienten mit dSSc heraus ( $p=0,11$ , exakter Fisher Test).

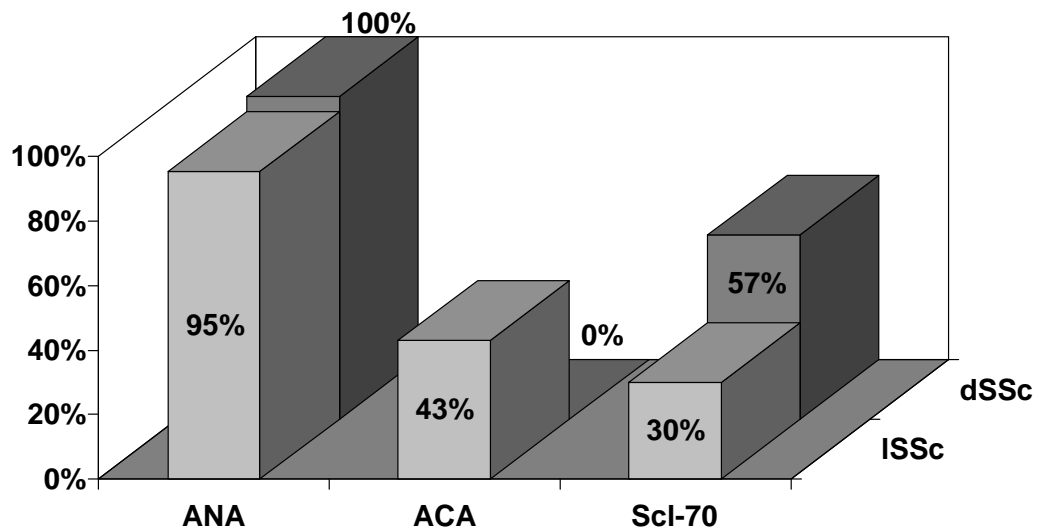


Abbildung 42: Anteil der Autoantikörper der Sklerodermie-Formen.

### 3.5 Laborchemische Untersuchungen

In diesem Kapitel sollen die serologischen Auffälligkeiten der Patienten mit Sklerodermie, Überlappungskollagenose und SLE dargestellt werden. Das Gesamtkollektiv der Sklerodermie-Patienten und die Vergleichsgruppen der SLE- und Überlappungskollagenose-Patienten werden in der folgenden Tabelle in seine Formen differenziert (Tabelle 21). Der Nachweis der antinukleären Antikörper ist bei der SSc ein wichtiges diagnostisches und pathophysiologisches Kriterium. Bei 97% der Sklerodermie-Patienten können in der vorliegenden Studie erhöhte pathologische ANA nachgewiesen werden, Titer ab 1:160 wurden als pathologisch gewertet. Bei über einem Drittel der Patienten zeigt sich eine pathologische Erhöhung der Scl-70 AK, bei einem weiteren Drittel der Patienten finden sich ACA.

HLA B27 wurde bei 15 Patienten mit Sklerodermie bestimmt und war insgesamt dreimal positiv, davon bei einem Patienten aus der Spondylarthropathie-Gruppe. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Vorhandensein von HLA B27 und dem Befall der Wirbelsäule ( $p=0,52$ , exakter Fisher Test). Die Höhe der ANA-Titer in beiden Gruppen ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,57$ , Mann und Whitney U-Test).

Der Rheumafaktor wurde bei 47 SSc-Patienten bestimmt und ist bei fünf Patienten positiv, vier davon aus der Gruppe der SSc-Patienten ohne Arthritis und einer aus der Gruppe der Patienten mit Arthritis. Auch der Laborparameter CCP wurde bei 31 Patienten bestimmt und ist bei drei Patienten positiv, zwei davon aus der Gruppe der SSc-Patienten ohne Arthritis. Es zeigt sich kein Zusammenhang im Nachweis des Rheumafaktors ( $p=0,65$ ) oder des Laborparameters CCP ( $p=1,0$ ) und dem Vorhandensein der Arthritis bei den SSc-Patienten im exakten Fisher Test. Weiterhin ergibt sich keine Korrelation zwischen der Höhe des ANA-Titers und dem Vorkommen einer peripheren Arthritis ( $p=0,7$ ) im Mann und Whitney U-Test.

Tabelle 21: Diagnostizierte pathologische Laborparameter der Patienten mit Sklerodermie und der Patienten mit einer Überlappungskollagenose und ausgewählte Laborparameter der Patienten mit SLE im Überblick.

	ANA	Scl-70 AK	ACA	Anti ds DNS AK	Anti Nukl. AK	Anti Sm AK	HLA B27	RF	CCP
Referenzbereich	≥1:160	<20 RE/ml	neg.	<100 IU/ml	<20 RE/ml	<20 RE/ml	neg.	<14 IU/ml	<5 RE/ml
SSc (58)	56(97%)	21(36%)	19(33%)	-	-	-	3/15	5/47	3/31
-diffus (14)	14(100%)	8(57%)	0	-	-	-	2/4	1/10	1/7
-CREST (19)	19(100%)	3(16%)	11(58%)	-	-	-	1/4	2/17	1/9
-limitiert (25)	23(92%)	10(40%)	8(32%)	-	-	-	0/7	2/20	1/15
ÜK (14)	13(93%)	1(7%)	1(7%)	-	-	-	0/3	5/14	2/13
-Sharp (5)	5(100%)	0	0	-	-	-	0/0	0/5	0/4
SLE (43)	43(100%)	-	-	19(44%)	24(56%)	7(16%)	1/7	12/41	4/32

Bei der Betrachtung der positiven Entzündungsparameter CRP und BSG der Patienten mit und ohne Arthritis fällt im exakten Fisher Test kein signifikanter Unterschied auf (Tabelle 22). Die Patienten mit Arthritis haben keine signifikant höheren Entzündungsparameter.

Tabelle 22: Übersicht der Entzündungsparameter der SSc-Patienten mit/ohne periphere Arthritiden.

	CRP			BSG		
	pos.	neg.		pos.	neg.	
+Arthritis	2	16	p=0,19	+Arthritis	5	13
-Arthritis	12	28		-Arthritis	8	31
						p=0,74

## **4 Diskussion**

Um die Ergebnisse dieser Arbeit im Kontext erfassen zu können, wird zu Beginn der Diskussion ein Einblick in die momentane Studienlage gegeben. Anschließend werden die wichtigsten Resultate dieser Arbeit vorgestellt und mit relevanten Ergebnissen anderer Studien verglichen. Dabei werden sowohl Übereinstimmungen als auch Widersprüche aufgezeigt und mögliche Gründe hierfür diskutiert. Es folgt die Abschätzung der Bedeutung der vorliegenden Untersuchung anhand einer kritischen Interpretation der Methodik vor dem Hintergrund der Fragestellungen, die dieser Untersuchung zugrunde liegen und im einleitenden Abschnitt 1.6 dieser Arbeit zusammengetragen wurden. Abschließend werden Vorschläge auf denkbar zukünftige Untersuchungen zur Beantwortung potentiell offen gebliebener Fragestellungen gemacht.

### **4.1 Einblick in die gegenwärtige Studienlage**

Insgesamt ist zum derzeitigen Standpunkt vergleichsweise wenig bekannt über die skeletalen Manifestationen der SSc. Es sind zwar Studien zu Gelenkbeteiligungen verfügbar, aber laut Lehrbuch sind echte entzündliche Gelenkveränderungen selten, flüchtig und eher nicht relevant (Arastéh et al. 2009; Bitsch 1997; Braunwald et al. 2001; Manger et al. 2005; Renz-Polster et al. 2004). Es ist schwierig, den Ursprung möglicher Gelenksymptome bei der SSc zu lokalisieren und die Rolle einer Gelenkentzündung abzuschätzen. In der Literatur wird die Ursache der Gelenkbeteiligung und des Gelenkschmerzes häufig der Hautkontraktion zugeschrieben, die durch die Verdickung und den Elastizitätsverlust der Haut und des periartikulären Gewebes oder durch das Anbinden der Haut an subcutanes Gewebe verursacht wird (Arastéh et al. 2009; Bitsch 1997; Braunwald et al. 2001; Hettenkofer 2003; Jablonska & Blaszczyk 1999; Lovell & Jayson 1979; Manger et al. 2005; Misra et al. 1995; Renz-Polster et al. 2004). Es wird immer noch diskutiert, ob die Gelenkbeschwerden eine Konsequenz der Synovitis oder lediglich das Ergebnis der Hautveränderung sind (Arastéh et al. 2009; Blocka et al. 1981; Erre et al. 2008; Jablonska & Blaszczyk 1999; Lovell & Jayson 1979; Rodnan 1962; Rodnan & Medsger 1968). Auch kann es in Folge einer Fehlbewegung, einer Fibrosierung der Synovialis oder einer Sehnenkontraktur zu Gelenkschmerzen kommen. Einigen

Autoren zufolge handelt es sich bei den Gelenkmanifestationen selten um wahre Arthritiden mit radiologisch nachweisbaren artikulären Knorpel- und Knochendestruktionen (Allali et al. 2007; Arastéh et al. 2009; <sup>1</sup>Baron et al. 1982; Boutry et al. 2007; Gold et al. 1988; Misra et al. 1995; Pope 2003; Rabinowitz et al. 1974; Randone et al. 2008; Renz-Polster et al. 2004; Resnick et al. 1978; Rodnan 1962; Schumacher 1973; Tuffanelli & Winkelmann 1961). Darüber hinaus existieren nur vier Fallberichte über SSc-Patienten mit Wirbelsäulenbeteiligung (Clement et al. 1984; Haverbush et al. 1974; Moilanen & Vilppula 1984; Pinstein et al. 1989) und fünf Fallberichte über Patienten mit einer Koexistenz SSc-Ankylosierende Spondylitis (AS) (Kayser et al. 2005; O'Hare & Murnaghan 1982; Pham et al. 1999; Soledade et al. 2005; Witt & Thomas 1987).

Trotz dieser vorherigen publizierten Studien ist jedoch das Bild der Gelenkbeteiligung dieser Erkrankung nicht ausreichend geklärt, darüber hinaus wurde die Häufigkeit und die Verteilung der Gelenkbeteiligung bislang nicht genau definiert (<sup>1</sup>Baron et al. 1982; Blocka et al. 1981; La Montagna et al. 2005; Zimmermann et al. 1998). Auch die Pathogenese möglicher Gelenkdestruktionen ist unbekannt (Randone et al. 2008; Resnick et al. 1978). Die divergierenden Angaben der berichteten Häufigkeiten der klinischen und radiologischen Befunde wie auch ihre Korrelation zu anderen Krankheitsparametern benötigt Klarheit. Die Steigerung des Verständnisses der Gelenkentzündungen macht es möglich, die Prognose der Erkrankung abzuschätzen und die therapeutischen Methoden zu verbessern.

Mein Ziel war es deshalb, in einer retrospektiven Studie das Kerckhoff-Kollektiv zu analysieren. Zum einen sollten dabei die Häufigkeit und die radiologischen Charakteristika der Gelenkbeteiligung innerhalb der Sklerodermie bestimmt, zum anderen die Häufigkeit der entzündlichen Gelenkbeteiligung mit zwei weiteren Kollagenosen und mit den zur Zeit zur Verfügung stehenden Studien verglichen und die mögliche Assoziation der Gelenkbeteiligungen zu SSc-Befunden aufgezeigt werden.



## 4.2 Diskussion der Hauptbefunde

### 4.2.1 Häufige periphere Arthritiden

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Studie zeigen einen auffallend hohen Grad der entzündlichen Gelenkbeteiligung bei SSc. Insgesamt ist in der vorliegenden Studie bei 31% der Patienten mit systemischer Sklerodermie eine periphere Arthritis zu verzeichnen. Davon haben 12% eine nur radiologisch nachgewiesene Arthritis, 5% eine nur klinisch bzw. durch die Zusatzdiagnostik nachgewiesene Arthritis und 14% eine sowohl radiologisch nachgewiesene als auch gegenwärtig aktive Arthritis. Wirft man einen Blick in die Lehrbücher, so finden sich dort sehr zurückhaltende Angaben über die skeletalen Manifestationen der systemischen Sklerose, die als selten und nicht relevant beschrieben werden (Arastéh et al. 2009; Bitsch 1997; Braunwald et al. 2001; Manger et al. 2005; Renz-Polster et al. 2004). Bisher wird die Gelenkentzündung selbst nicht als klassisches Phänomen gewertet. Darüber hinaus sind in den vergangenen Jahren wenige überschaubare Studien zu diesem Thema verfügbar. Es bestehen sowohl größere und kleinere Studien als auch vereinzelt Fallberichte, in denen Patienten mit Gelenksymptomen beschrieben werden und in denen nur zum Teil radiologische Veränderungen erkannt wurden (Allali et al. 2007; <sup>1</sup>Baron et al. 1982; Bassett et al. 1981; Blocka et al. 1981; Brun et al. 1983; Gold et al. 1988; La Montagna et al. 2005; Lovell & Jayson 1979; Pope 2003; Tuffanelli & Winkelmann 1961). Die Gelenksymptomatik bei SSc kann laut einiger Studien von minimalen Arthralgien bis Polyarthritiden reichen (Rodnan 1962; Rodnan & Medsger 1968; Tuffanelli & Winkelmann 1961), die aber bei der SSc in ihrer Häufigkeit nicht definiert sind (Blocka et al. 1981; La Montagna et al. 2005; Zimmermann et al. 1998). Da die Klassifikationskriterien der systemischen Sklerose der American Rheumatism Association (jetzt: American College of Rheumatology) erst spät im Jahre 1980 aufgestellt wurden und der Nachweis der Scl-70 AK und der ACA erst spät möglich war, weisen vorangegangene Untersuchungen keine einheitliche und saubere Definition des Krankheitsbildes der Sklerodermie auf. Auf Grund dieser Problematik erscheint die Validität dieser Untersuchungen durchaus fraglich.

Rodnan (1962) publiziert in einer älteren Studie, dass nur bei 3% der untersuchten 29 SSc-Patienten radiologisch zystische oder destruktive Läsionen

sichtbar sind (Erosionen). Damit hat er von erosiven Arthritiden bei einer Minderheit der Patienten berichtet. Zeitlich etwas später haben einige Autoren Studien zu der Gelenkbeteiligung bei SSc veröffentlicht. Lovell & Jayson (1979) haben 24 Patienten prospektiv radiologisch untersucht und bei 21% dieser Patienten Erosionen festgestellt. Bassett et al. und Blocka et al. haben 1981 Studien über jeweils 55 Patienten publiziert. Bassett et al. (1981) haben in ihrer retrospektiven Arbeit bei 22% der Patienten radiologisch Arthritiden nachgewiesen. Im selben Jahr haben Blocka et al. (1981) auf der Grundlage einer prospektiven Arbeit veröffentlicht, dass 9-15% der Patienten mit Sklerodermie Erosionen an den peripheren Gelenken haben. Brun et al. (1983) haben 41 Patienten untersucht und festgestellt, dass 20% an einer erosiven Arthropathie leiden. <sup>1</sup>Baron et al. (1982) haben die Gelenkmanifestation bei 38 SSc-Patienten überprüft. Erosionen, die weniger destruktiv und invasiv sind als bei der RA und deshalb untypisch für RA sind (Alkassab 2007; Allali et al. 2007; <sup>1</sup>Baron et al. 1982; Brun et al. 1983; Catoggio et al. 1983; Lovell & Jayson 1979; Misra et al. 1995; Rabinowitz et al. 1974; Rodnan 1962; Rodnan & Medsger 1968; Schumacher 1973; Wild & Beetham 1975), wurden radiologisch von <sup>1</sup>Baron et al. (1982) bei 40% der Patienten nachgewiesen. <sup>1</sup>Baron et al. (1982), Horiki et al. (1996), Jinnin et al. (2003), Rodnan & Medsger (1968), Rodnan (1962) und Tuffanelli & Winkelmann (1961) berichten, dass die radiologischen Befunde gewöhnlich auf eine milde Gelenkspaltverschmälerung, Osteoporose und kleine diskrete Erosionen an periartikulärer Begrenzung begrenzt sind. Misra et al. (1995) haben 34 Patienten mit Sklerodermie beschrieben. Es wird berichtet, dass 10% dieser Patienten eine erosive Arthritis an den peripheren Gelenken mit Beteiligung besonders der Handgelenke haben. Einige Jahre später stellten La Montagna et al. (2002) bei 20% der Patienten radiologisch nachgewiesene Erosionen an den Handgelenken und den Fußgelenken fest, wobei die Beteiligung der Hand überwiegt. Einer neueren Studie von Allali et al. (2007) zufolge haben 43% des Patientenkollektivs erosive Veränderungen. Die Ursache der Erosionen wird dabei als unklar beschrieben. Demgegenüber konnten Avouac et al. (2006) in einer prospektiven Studie nur bei 18% eines Patientenkollektivs, bestehend aus 120 Patienten, radiologisch Arthritiden an den Händen ermitteln. Vor kurzem haben Erre et al. (2008) in einer Studie, in der 41 Patienten an den Händen geröntgt wurden, analog zu Avouac et al. (2006) bei 19,5% dieser Patienten erosive Arthritiden

festgestellt. Zusammenfassend wurde die Häufigkeit einer erosiven Arthritis in den vergangenen Jahren divergierend bei 3-43% der Patienten mit SSc beschrieben (<sup>1</sup>Baron et al. 1982; Bassett et al. 1981; Blocka et al. 1981; Brun et al. 1983; La Montagna et al. 2002; La Montagna et al. 2005; Lovell & Jayson 1979; Misra et al. 1995; Pope 2003; Tuffanelli & Winkelmann 1961). Diese starke Diskrepanz der beschriebenen Häufigkeiten könnte ihre Ursache zum einen in der Art der Rekrutierung und zum anderen in der Größe der Patientenkollektive haben, die von 24 bis 120 Patienten reicht. Auch können die Entwicklung der diagnostischen Möglichkeiten und ethnische Hintergründe der Patienten zu dieser starken Abweichung beitragen.

Klassifikationskriterien der RA, z.B. der symmetrische Befall der Gelenke und das Auftreten von Rheumaknoten, werden von den SSc-Patienten in dieser Studie nicht erfüllt (Arnett et al. 1988). Einige Autoren beschreiben, dass SSc-Patienten RA ähnliche symmetrische Polyarthritiden mit dominierender Handbeteiligung präsentieren können, die zu einer Fehldiagnose der RA führen kann, welche leicht in frühen Phasen gemacht wird, bevor die charakteristischen Hautveränderungen beweisend werden (<sup>1</sup>Baron et al. 1982; Clark et al. 1971; Rabinowitz et al. 1974; Rodnan 1962; Rodnan & Medsger 1968; Schacherl & Holzmann 1967). Bassett et al. (1981) berichten von asymmetrischen Erosionen, die nicht charakteristisch für eine RA sind, und schreibt damit die Arthritiden definitiv der SSc zu. Ob die erosive Arthritis ein Teilaspekt der SSc oder ein Zeichen der Überlappung mit der RA ist, ist das Thema vieler Diskussionen in den letzten Jahren (Armstrong & Gibson 1982; Clark et al. 1971; Horiki et al. 1996; Jablonska & Blaszczyk 1999; Jinnin et al. 2003; La Montagna 2005; Lovell & Jayson 1979; Misra et al. 1995; Randone et al. 2008; Rodnan 1962; Schumacher 1973; Zimmermann et al. 1998). Viele Autoren berichten, dass die Manifestation der Gelenkbeteiligung als Overlap mit der RA ziemlich ungewöhnlich ist (Alkassab 2007; <sup>2</sup>Baron et al. 1982; Catoggio et al. 1983; Cohen & Persellin 1982; Hrycaj & Mackiewicz 1992; Horiki et al. 1996; Jablonska & Blaszczyk 1999; Jinnin et al. 2003; Medsger et al. 1968; Misra et al. 1995; Pope 2003; Szücs et al. 2007; Tuffanelli & Winkelmann 1961; Zimmermann et al. 1998). Im Gegensatz dazu berichten Resnick et al. (1978), dass erosive Veränderungen vorsichtig bewertet werden müssen, weil ihre Beteiligung einem Overlap mit RA angehören kann. In der vorliegenden Studie besteht kein Anhalt für einen Overlap

der Sklerodermie-Patienten mit der RA. Ähnlichkeiten zwischen der Gelenkbeteiligung in SSc und RA werden in einigen Studien angedeutet (Armstrong & Gibson 1982; <sup>1</sup>Baron et al. 1982; Boyd et al. 1954; Gondos 1960; Medsger et al. 1969; Rabinowitz et al. 1974; Schacherl & Holzmann 1967; Tuffanelli & Winkelmann 1961), einschließlich der signifikanten Häufigkeit des RF unter SSc Patienten mit Arthritiden und die ähnlichen radiologischen Manifestationen der peripheren Gelenke (Blocka et al. 1981; Kellgren & Ball 1959; Lovell & Jayson 1979; Rabinowitz et al. 1974; Rodnan 1962). Im Gegensatz dazu berichten Brower et al. (1979), Lovell & Jayson (1979) und Wild & Beetham (1975), dass die destruktiven Gelenkveränderungen der SSc häufig atypisch für RA sowohl im Verlauf als auch in radiologischen Erscheinungen sind. Schacherl & Holzmann (1967) haben das Fehlen zystoider Aufhellungen und proliferativer Knochenprozesse ermittelt, die jedoch typisch für die RA sind. Darüber hinaus sind Berichte über Patienten vorhanden, die sowohl an SSc als auch an RA leiden (<sup>2</sup>Baron et al. 1982; Cohen & Persellin 1982; Gendi et al. 1992; Horiki et al. 1996; Jinnin et al. 2003; Rozenbaum & Rosner 1993; Szücs et al. 2007; Turkcapar et al. 2006; Zimmermann et al. 1998). Horiki et al. (1996) deuten bei fünf Patienten mit dSSc-RA eine deutliche Einheit mit generalisierter Hautbeteiligung und seropositiver erosiver Polyarthrititis an. Diese Patienten haben darüber hinaus eine Lungenfibrose und sind positiv für Scl-70. Zimmermann et al. (1998) stellen drei Fallberichte mit langjähriger RA und sekundärer Entwicklung einer lSSc vor. Bei zwei der drei Patienten ist der RF positiv und im Laufe der Erkrankung konnten bei allen drei Patienten ANA und ACA nachgewiesen werden. Das Erkennen der Overlap-Syndrome ist wichtig zur Prognoseklärung und Therapieerleichterung (Zimmermann et al. 1998). Einige Autoren beschreiben, dass im Unterschied zur RA bei der SSc DIP Gelenke und CMC I beteiligt sein können (<sup>1</sup>Baron et al. 1982; Brower et al. 1979; Catoggio et al. 1983; Wild & Beetham 1975). Resnick et al. (1978) beschreiben, dass die gezielte Beteiligung des CMC I ein ausgeprägter Befund der SSc sein könnte. Blocka et al. (1981) zufolge ist das Vorkommen diskreter Erosionen der MCP und MTP bei der SSc etwas ausgeprägt. Auffallend ist in der vorliegenden Studie die häufige Beteiligung des radioulnaren Gelenkes mit erosiv arthritischen Veränderungen bei SSc-Patienten. Die Beteiligungen dieser Gelenke, die untypisch

für eine RA sind, deuten an, dass die Gelenkbeteiligung ein integraler Befund der SSc ist.

In der vorliegenden Studie besteht kein Zusammenhang zwischen den entzündlichen Gelenkveränderungen und einem positiven Rheumafaktor. Die Klassifikationskriterien der RA werden nicht erfüllt (Arnett et al. 1988) und der RF lässt sich in der vorliegenden Studie nur bei 11% der Patienten nachweisen. Bei der SSc ohne Overlap-Befund kann der RF in bis zu 40% der Fälle positiv sein (Arastéh et al. 2009; Kellgren & Ball 1959). Einige Autoren haben einen positiven RF bei unter 20% ihres SSc-Kollektivs passend zu der vorliegenden Arbeit ermittelt (Bassett et al. 1981; La Montagna et al. 2005; Lovell & Jayson 1979; Schacherl & Holzmann 1967). Die abweichenden Angaben können ihre Ursache in unterschiedlichen laborchemischen Verfahren zur Bestimmung des RF haben. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie berichten Clark et al. (1971), Erre et al. (2008), Jinnin et al. (2003), Kellgren & Ball (1959) und Misra et al. (1995) von einer Korrelation zwischen artikulären Befunden und dem RF, mit möglicher Überlappung oder Koexistenz der SSc mit RA. Die Assoziation und der erhöhte Anteil des positiven RF begünstigen dabei den Verdacht einer Beziehung zwischen SSc und RA und helfen bei der Identifikation einer Überlappung (Jinnin et al. 2003; Misra et al. 1995). Diese Vermutung wird jedoch durch andere Studien widerlegt, die analog zu der vorliegenden Studie keine Korrelation gefunden haben (Allali et al. 2007; Avouac et al. 2006; 'Baron et al. 1982; Bassett et al. 1981; Blocka et al. 1981; Catoggio et al. 1983; La Montagna et al. 2005; Lovell & Jayson 1979; Rabinowitz et al. 1974; Rodnan 1962; Rodnan & Medsger 1968; Schumacher 1973), womit die Beziehung zwischen den beiden Erkrankungen unbeantwortet bleibt. 'Baron et al. (1982) und Blocka et al. (1981) haben den RF in Bezug auf die peripheren Arthritiden analysiert. Blocka et al. (1981) haben herausgefunden, dass 17% der Patienten aus dem SSc-Kollektiv mit Arthritiden RF positiv und 20% aus der Gruppe ohne Arthritiden auch RF positiv sind. 'Baron et al. (1982) haben höhere Häufigkeiten gefunden. So beschreiben sie, dass 73% der Patienten mit Arthritiden und 61% der Patienten ohne Arthritiden einen positiven RF haben. Den beiden genannten Arbeiten zufolge besteht keine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten einer Arthritis und einem positiven RF. In der vorliegenden Untersuchung haben 6% der Patienten mit Arthritis und 13% der Patienten ohne Arthritis einen positiven RF, sodass kein

Zusammenhang zwischen der Arthritis und dem RF besteht und damit den Befund von Baron & Lee (1982) und Blocka et al. (1981) bestätigt. Cohen & Persellin (1982) beschreiben, dass Gelenkbefunde bei SSc gewöhnlich seronegativ sind. Es gibt Hinweise, dass das Vorkommen des RF prognostisch ungünstig ist. Es zeigte sich aber in der vorliegenden Analyse nicht, dass der Nachweis des RF mit einer erhöhten Prävalenz von Organbeteiligungen assoziiert ist.

Ferner zeigt sich kein Zusammenhang in dem Nachweis des Laborparameters CCP und dem Vorhandensein der Arthritis bei den SSc-Patienten. In der vorliegenden Studie zeigt sich bei 10% der Patienten ein positives CCP. Diese Häufigkeit stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein (Avouac et al. 2006; Erre et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007). Der Nachweis des CCP korreliert jedoch nicht mit den entzündlichen Gelenkveränderungen, wie kürzlich von Ingegnoli et al. (2007) festgestellt wurde. Ingegnoli et al. (2007) haben herausgefunden, dass eine signifikante Assoziation zwischen CCP und erosiven Arthritiden besteht. Ein hohes CCP könnte der genannten Arbeit zufolge somit helfen, ein Overlap-Syndrom SSc-RA mit entzündlichen Erosionen zu diagnostizieren. Ingegnoli et al. (2007) haben in dem Kollektiv ähnlich der vorliegenden Studie bei 11% ein positives CCP beschrieben. Demgegenüber konnten Avouac et al. (2006) nur bei 2% ein positives CCP nachweisen und keinen signifikanten Unterschied entsprechend der vorliegenden Studie zwischen einer Arthritis und einem positiven CCP feststellen.

Ingegnoli et al. (2007) und Randone et al. (2008) schlagen in ihren Studien vor, bei einem Verdacht auf muskuloskeletale Beteiligung RF und CCP zu überprüfen, weil diese Parameter bei der Identifikation eines Overlaps RA-SSc helfen können und sowohl die Diagnose als auch eine angemessene Therapie erleichtern. RF und CCP können bei der RA vorkommen und besitzen bei gleichzeitigem Vorliegen einen möglichen Vorhersagewert für die Entwicklung einer erosiven Arthritis (Herold 2006; Ingegnoli et al. 2007; Jinnin et al. 2003). Laborparameter typisch für RA können auch bei SSc vorkommen (Cohen & Persellin 1982; Rodnan 1962). Auch sind ANA üblich bei der RA (Cohen & Persellin 1982). Insgesamt haben 11% der Patienten in der vorliegenden Analyse einen positiven RF und 10% ein positives CCP. Bei einer Überlappung der SSc mit RA findet man in der Literatur höhere positive RF- und CCP-Titer. So berichten Szücs et al. (2007) von 73% seropositiven

Patienten und 82% CCP-positiven Patienten mit der Überlappungsdiagnose SSc-RA. Klinische Befunde und Röntgen-Veränderungen der Patienten mit positivem CCP sind auffallend ähnlich mit Überlappung SSc-RA (Armstrong & Gibson 1982; <sup>2</sup>Baron et al. 1982; Cohen & Persellin 1982; Horiki et al. 1996; Lovell & Jayson 1979; Zimmermann et al. 1998). Die fehlende Assoziation zwischen den Laborparametern typisch für RA und der Gelenkbeteiligung bei der SSc sowie der niedrige Anteil von RF und CCP in der vorliegenden Studie tragen dazu bei, dass der Verdacht eines Overlap-Syndroms sehr unwahrscheinlich bleibt.

Bei der Betrachtung der positiven Entzündungsparameter CRP und BSG der Patienten mit und ohne Arthritis fällt kein signifikanter Unterschied auf. Damit haben die Patienten mit Arthritis keine signifikant höheren Entzündungsparameter als ohne Arthritis. Dieser fehlende Zusammenhang wird von Allali et al. (2007) bestätigt. Obwohl bei Allali et al. (2007), Blocka et al. (1981), Jinnin et al. (2003) und Misra et al. (1995) der Anteil der pathologischen BSG in der Gruppe der SSc-Patienten mit Arthritis größer war, konnte keine signifikante Assoziation zwischen der Arthritis und einer erhöhten BSG festgestellt werden. Im Gegensatz dazu korreliert in einigen bisher berichteten Daten die destruktive Arthropathie mit einem erhöhten CRP und deutet in diesen Studien damit eine wichtige Rolle der skeletalen Beteiligung bei ungewöhnlicher Erhöhung der Entzündungsparameter an (Armstrong & Gibson 1982; Avouac et al. 2006; Erre et al. 2008; Jinnin et al. 2003). Erre et al. (2008) konnten eine Korrelation sowohl zwischen CRP und Arthritis als auch zwischen BSG und Arthritis feststellen. Jinnin et al. (2003) betonen, dass eine signifikante Erhöhung des CRP ein Overlap-Syndrom mit RA vorhersagen kann. In der vorliegenden Arbeit kann diese Hypothese durch den niedrigen Anteil der Entzündungsparameter und durch eine fehlende Assoziation zwischen der Arthropathie und den Parametern nicht bestätigt werden.

Ein interessanter Befund ist hier die Häufigkeit der Handbeteiligung. Es wird deutlich, dass die Carpusarthritis führend ist. Im Gegensatz dazu ist der Befall größerer Gelenke wie Schulter und Hüfte eher seltener. Auch La Montagna et al. (2002) haben in ihrer Studie mit 100 Patienten herausgefunden, dass die Handbeteiligung häufiger ist als die Fußbeteiligung, besonders im Bezug auf die Erosionen. Auch Blocka et al. (1981), Gondos (1960) und Ostojić & Damjanov

(2006) sind der Meinung, dass bei einem Auftreten von Arthritiden diese dann meistens an Handgelenken auftreten, besonders MCP und PIP. Als weniger häufig betrachten sie Beteiligungen der Füße, Knie und Ellbogen. Allali et al. (2007) konnten einen signifikant höheren Grad der Handbeteiligung im Gegensatz zur Fußbeteiligung feststellen. Diese Befunde sprechen dafür, dass die Beteiligung der Hände bei SSc führend ist. Dieses Ergebnis wird dadurch unterstützt, dass die Patienten mit SSc häufiger an den peripheren Gelenken geröntgt wurden als an der Wirbelsäule.

Histologische Studien haben angedeutet, dass eine spezifische Veränderung der Synovialis bei SSc-Patienten mit Gelenkschmerzen und Schwellungen vorkommt, die sich von der RA unterscheidet. Clark et al. (1971), Gold et al. (1988), Rodnan (1962), Rodnan & Medsger (1968), Schumacher (1973) und Wild & Beetham (1975) zufolge zeigen Synovialisbiopsien einen histologischen Beweis der milden Entzündung mit Lymphozyten und der Infiltration mit Plasmazellen, die ähnlich der Hautveränderungen sind. Im Verlauf der Erkrankung kommt es erst spät zu einer milden bis schwerwiegenden zunehmenden Synovialisfibrose ohne Entzündung. Die zum Teil intensive Fibrosierung ist auffallend und spricht für eine deutliche Einheit mit SSc (Rodnan 1962). Wenig Tendenz zur Pannusbildung und Gelenkdestruktionen typisch einer RA ist dabei die Erklärung für die relative Seltenheit der destruktiven Veränderungen, die sich mit der klinischen Beobachtung der gutartigen Arthritis einiger Autoren deckt (Bassett et al. 1981; Blocka et al. 1981; Brun et al. 1983; Clark et al. 1971; Horiki et al. 1996; Rabinowitz et al. 1974; Rodnan 1962; Rodnan & Medsger 1968; Schacherl & Holzmann 1967; Schumacher 1973).

Analog zu dieser Studie sehen Allali et al. (2007) und Lovell & Jayson (1979) keinen Unterschied in der Hautbeteiligung und Organbeteiligung zwischen den Gruppen mit und ohne Arthritis. Ingegnoli et al. (2007) bestärken diesen Gedanken und beschreiben bei den SSc-Patienten keinen Zusammenhang der Arthritis mit der Organbeteiligung. Erre et al. (2008) betonen, dass die Erosionen nicht mit der Ausdehnung der Hautveränderungen korrelieren. 'Baron et al. (1982) zufolge korreliert das Vorkommen der Gelenkdestruktionen weder mit der Krankheitsdauer und dem mRSS der Patienten noch mit den Parametern RF und ANA, womit sie die



vorliegenden Ergebnisse bestätigen. Auch beschreiben Avouac et al. (2006) in ihrer Studie, bestehend aus 120 Patienten, keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Arthritis in Krankheitsdauer, Subtyp, RF und CCP. Allali et al. (2007), Erre et al. (2008) und La Montagna et al. (2005) finden keine signifikante Korrelation zwischen klinischer Gelenkbeteiligung und Krankheitsdauer. Diese Angaben passen zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Insgesamt fällt auf, dass die SSc-Patienten mit Arthritiszeichen signifikant älter sind als ohne Arthritis. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit haben Allali et al. (2007) und Erre et al. (2008) in ihrer Analyse keine Altersabhängigkeit der Arthritis gefunden. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit bestärkt den Gedanken, dass es bei der SSc im höheren Alter zu einer erosiven Gelenkbeteiligung kommt, die in den bisherigen Studien nicht analysiert und nicht beschrieben worden ist.

#### *4.2.2 Hinweise für Spondylarthropathien*

Der vorliegenden Studie zufolge haben sieben Patienten (12%) mit SSc Hinweise auf eine Spondylarthropathie. Der Vergleich der Häufigkeit eines axialen Befalls bei SSc im Vergleich zu SLE und ÜK zusammengefasst ergibt einen gerade noch nicht signifikanten Unterschied für eine erhöhte Häufigkeit bei SSc. Damit ist ein Trend für eine erhöhte Häufigkeit bei SSc zu erkennen. In der SSc-Gruppe weisen insgesamt drei Patienten radiologisch Zeichen der Sakroiliitis auf (eine davon kernspintomografisch gesichert), zwei Patienten eine Spondylarthritis zervikal sowie zwei Patienten lumbal (davon einmal kernspintomografisch gesichert). Es zeigt sich in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang in der Spondylarthropathie und dem Nachweis von ANA oder HLA B27. Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen HLA B27 und der Anfälligkeit für eine Spondylarthropathie kann durch diese Studie nicht bestätigt werden (Braunwald et al. 2001; Fraser 1966). Das Durchschnittsalter der Patienten mit Spondylarthropathie liegt bei  $64 \pm 19$  Jahren. Vier dieser Patienten sind weiblichen Geschlechts. In der gegenwärtigen Literatur existieren momentan nur vier Fallberichte über SSc-Patienten mit Wirbelsäulenbeteiligungen (Clement et al. 1984; Haverbush et al. 1974; Moilanen & Vilppula 1984; Pinstein et al. 1989). Dabei sind die in der Literatur beschriebenen vier Patienten mit axialem Befall weiblichen Geschlechts und im Durchschnitt  $43 \pm 13$  Jahre alt und damit erheblich jünger als das

Durchschnittsalter der Patienten in der vorliegenden Studie mit axialer Beteiligung. In den Fallberichten geht es um SSc-Patientinnen mit zervikaler Beteiligung. Bei der Recherche war es nicht möglich, Berichte über SSc-Patienten mit einer Beteiligung der übrigen Wirbelsäule ausfindig zu machen.

Einigen Autoren nach ist die Beteiligung der Wirbelsäule bei SSc selten und unüblich (Bassett et al. 1981; Clement et al. 1984; Moilanen & Vilppula 1984; Pinstein et al. 1989; Rabinowitz et al. 1974; Rodnan 1962; Rodnan & Medsger 1968). In den vorhandenen vier Fallberichten über die Wirbelsäulenmanifestation werden SSc-Patienten mit schwerwiegenden Schmerzen und Verlust der normalen Zervikallordose und Bewegungseinschränkung der HWS beschrieben (Clement et al. 1984; Haverbush et al. 1974; Moilanen & Vilppula 1984; Pinstein et al. 1989). Pinstein et al. (1989) schreiben, dass auf Grund der Seltenheit der Wirbelsäulenmanifestation bei SSc Nackenschmerzen oft anderen Erkrankungen wie RA und AS zugeschrieben werden, wobei sie einen Patienten mit der Diagnose „SSc mit zervikalem Kompressionssyndrom, Osteolyse und Facettengelenksarthropathie beidseits“ vorstellen. In der radiologischen Untersuchung (Rö+CT) wird von Destruktionen und Erosionen der rechten Hemilamina und der Facettengelenke C4-6 berichtet. Dieser Befund ist ähnlich dem Patientenbericht von Haverbush et al. (1974). In beiden Fällen ist eine Beteiligung der Facettengelenke C4-6 vorhanden. Clement et al. (1984) berichten in ihrem Fallbericht von einer cervikalen Osteolyse C1-2. Die Ätiologie der Osteolyse ist unbekannt, aber wahrscheinlich die Folge einer langjährigen SSc. Clement et al. (1984) und Haverbush et al. (1974) beschreiben zwei Theorien auf der Basis der Grunderkrankung:

1. Die Osteolyse ist die Folge einer Ischämie des Knochens.
2. Die Ursache ist eine Vaskulitis mit Intimaproliferation und Spasmus.

Pinstein et al. (1989) beschreiben, dass die Pannusbildung im Gegensatz zur RA begrenzt oder nicht vorhanden ist. Sklerodermie-Patienten mit Symptomen der Erkrankung der HWS sollten ohne Verzögerung behandelt werden. Moilanen & Vilppula (1984) beschreiben einen SSc-Patienten mit lateraler Subluxation der oberen HWS bei CREST. Als Differentialdiagnose könnte die SSc in dem berichteten Fall Teil einer Mischkollagenose sein, in diesem Fall besteht aber kein serologischer Nachweis von U1-nRNP. Moilanen & Vilppula (1984) halten eine

radiologische Charakterisierung der axialen Beteiligung bei SSc für schwer möglich, weil definitive Beschreibungen radiologischer Veränderungen mangelhaft sind. Weiterhin beschreiben sie, dass die Synovitis ein elementarer und pathophysiologischer Prozess bei Kollagenosen ist und Ursache der Arthralgien sein kann. Aus diesem Grund halten Moilanen & Vilppula (1984) die Befunde der craniovertebralen Region für nicht unerwartet. Gleichzeitig betonen diese Beobachtungen aber auch den Nutzen und das steigende Bedürfnis der radiologischen Untersuchungen, um Schmerzen an der Wirbelsäule aufzuklären. Damit sollten Wirbelsäulensymptome ohne Verzögerung abgeklärt werden.

Eine Differentialdiagnose der axialen Beteiligung bei SSc ist die seltene Assoziation der SSc mit AS. Weil es keine pathophysiologische Beziehung zwischen diesen beiden Erkrankungen gibt, halten Kayser et al. (2005), Soledade et al. (2005) und Witt & Thomas (1987) die Chance, dass diese beiden seltenen Erkrankungen in einer Person vorkommen, für sehr gering und ungewöhnlich. In der Literatur tauchen darüber interessante Fallberichte über fünf männliche Patienten im Durchschnittsalter von  $52 \pm 13$  Jahren auf (Kayser et al. 2005; O'Hare & Murnaghan 1982; Pham et al. 1999; Soledade et al. 2005; Witt & Thomas 1987). Demnach liegt das Durchschnittsalter der Patienten über dem im Lehrbuch beschriebenen Manifestationsalter der AS zwischen dem 15. bis 40. Lebensjahr (Hettenkofer 2003). Im Vergleich dazu haben in der vorliegenden Arbeit die Patienten mit Spondylarthropathie ein Durchschnittsalter von  $64 \pm 19$  Jahren. Kayser et al. (2005) berichten von einem Patienten mit dSSc und gleichzeitiger schwerwiegender AS mit Verlust der Lumballordose, moderater Thoraxkyphose, Betonung der Zevikallordose und Lungenfibrose. Der Patient hat folgende Laborbefunde: RF negativ, Scl-70 positiv, HLA B27 positiv. Pham et al. (1999) berichten von einer Assoziation der AS und dem seronegativen CREST-Syndrom mit positivem HLA B27 und negativem RF. So klagt der 40-jährige Patient über tief sitzende Rückenschmerzen (Spondylarthropathie). Soledade et al. (2005) stellen einen Patienten mit dSSc-Symptomatik und anhaltenden tief sitzenden entzündlichen Rückenschmerzen vor. Der Patient ist Scl-70 und HLA B27 positiv. Es wird eine dSSc assoziiert mit AS diagnostiziert. Die Röntgendiagnostik zeigt in diesen drei Fällen eine Sakroiliitis Grad IV beidseits. O'Hare & Murnaghan (1982) berichten von einem HLA B27 positiven Patienten mit einer langjährigen unbehandelten AS und einem malignen

Lymphom, der gleichzeitig SSc entwickelte. Witt & Thomas (1987) schildern einen Patienten mit der Kombination SSc und AS, mit der vordergründigen Symptomatik einer Schluckstörung. Auch dieser Patient ist HLA B27 positiv. Auffällig sind in diesen fünf Fallberichten die schwerwiegende ankylosierende Spondylitis und der positive HLA B27. Demgegenüber besteht in der vorliegenden Studie keine Assoziation zwischen einem positiven HLA B27 und der Spondylarthropathie.

### **4.3 Diskussion der Nebenfunde**

#### *4.3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs*

Das Geschlechterverhältnis der Patienten mit SSc wird in der Literatur mit 3-10:1 (weiblich zu männlich) angegeben (Allali et al. 2007; Avouac et al. 2006; 'Baron et al. 1982; Bassett et al. 1981; Bitsch 1997; Blocka et al. 1981; Braunwald et al. 2001; Brun et al. 1983; Erre et al. 2008; Fraser 1966; Gondos 1960; Herold 2007; 'Hunzelmann et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007; Kauffmann et al. 1983; La Montagna et al. 2005; Manger et al. 2005; Misra et al. 1995; Rabinowitz et al. 1974; Renz-Polster et al. 2004; Saar & Müller-Ladner 2006; Schacherl & Holzmann 1967; Szücs et al. 2007; Tuffanelli & Winkelmann 1961). Demzufolge überwiegt der Anteil des weiblichen Geschlechts eindeutig. In der vorliegenden Studie liegt das Geschlechterverhältnis mit einer Ratio von 4,8:1 in guter Übereinstimmung mit den in der Literatur zu findenden Angaben, womit auch die Gynäkotropie der SSc bestätigt wird. Die Erkrankung tritt vorwiegend im Alter zwischen 30 und 50 Jahren zum ersten Mal auf (Braunwald et al. 2001; Herold 2006; Jinnin et al. 2003; Manger et al. 2005; Renz-Polster et al. 2004; Saar & Müller-Ladner 2006). Die vorliegende Analyse bestätigt diese Angaben. Das untersuchte Kollektiv weist ein mittleres Manifestationsalter von  $42 \pm 15$  Jahren bezogen auf den Zeitpunkt des Beginns des Raynaud-Syndroms,  $46 \pm 14$  Jahren zum Zeitpunkt der Hautmanifestation und  $47 \pm 14$  Jahre zum Zeitpunkt der Organmanifestation auf und liegt damit innerhalb der oben beschriebenen Zeitspanne. Diese chronologische Reihenfolge wird mit ähnlichen Alterszeitpunkten von 'Hunzelmann et al. (2008) bestätigt. Weiterhin ergibt sich in der vorliegenden Studie für Männer ein höheres Manifestationsalter in Bezug auf das Raynaud-Syndrom und die Hautbeteiligung als für Frauen. 'Hunzelmann et al. (2008) kann das jüngere Alter des männlichen Geschlechts nur in Bezug auf die

Manifestation des Raynaud-Syndroms bestätigen. Im Vergleich dazu beträgt bei Beginn der vorliegenden Studie der Altersmittelwert der SSc-Patienten 56 Jahre und bestätigt somit das Durchschnittsalter anderer Studien, das von 40 bis 60 Jahren variiert (Allali et al. 2007; <sup>1</sup>Baron et al. 1982; Bassett et al. 1981; Brun et al. 1983; Catoggio et al. 1983; Erre et al. 2008; Fraser 1966; <sup>1</sup>Hunzelmann et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007; Kauffmann et al. 1983; Misra et al. 1995; Szücs et al. 2007; Tuffanelli & Winkelmann 1961). Im Durchschnitt sind die Frauen bei Studienbeginn mit  $57 \pm 14$  Jahren älter als die Männer mit  $50 \pm 12$  Jahren, dieser Unterschied ist aber nicht signifikant. Dieselbe Beobachtung wird auch von <sup>1</sup>Hunzelmann et al. 2008 gemacht. Hinsichtlich des Alters der Patienten fällt auf, dass die Patienten mit SLE bei Studienbeginn signifikant jünger sind als die Patienten mit SSc oder ÜK. Auch ist der Anteil des weiblichen Geschlechtes der SLE-Patienten mit 91% deutlich höher als die der SSc- (83%) und ÜK-Patienten (86%). Der hohe Frauenanteil der SLE- und ÜK-Patienten (Braunwald et al. 2001; Manger et al. 2005; Renz-Polster et al. 2004) und das junge Prädilektionsalter der SLE-Patienten (Herold 2007) wird in der Literatur bestätigt. Die unterschiedliche Krankheitsdauer zeigt, dass das Raynaud-Syndrom der Hautbeteiligung und der Organbeteiligung vorangeht. Das Raynaud-Syndrom tritt am häufigsten als Initialsymptom der SSc auf und ist in etwa 90% der Fälle das erste Symptom einer SSc (<sup>1</sup>Hunzelmann et al. 2008). Die Erkrankungsdauer seit Beginn der ersten Symptome wird in einigen Studien mit einer Schwankungsbreite von 7 bis 12 Jahren ermittelt (Allali et al. 2007; Bassett et al. 1981; Blocka et al. 1981; Brun et al. 1983; Erre et al. 2008; Fraser 1966; Jinnin et al. 2003; La Montagna et al. 2005; Misra et al. 1995), und liegt somit unter der hier ermittelten durchschnittlichen Erkrankungsdauer ab dem Zeitpunkt des Raynaud-Syndroms mit  $15 \pm 13$  Jahren. Die Familienanamnese hinsichtlich SSc ist in der vorliegenden Analyse in 14% des Gesamtkollektivs der SSc-Patienten positiv. In der Literatur findet man über die familiäre Häufung divergierende Angaben. Braunwald et al. (2001) zufolge haben 1,5% der SSc-Patienten eine familiäre Vorbelastung. <sup>1</sup>Hunzelmann et al. (2008) sprechen dagegen ähnlich der vorliegenden Analyse von einer familiären Häufung von 17%. Des Weiteren stellen <sup>1</sup>Hunzelmann et al. (2008) einen signifikanten Zusammenhang der familiären Beteiligung mit einem jüngeren Durchschnittsalter bei Erfassung der Daten und einem frühen Erkrankungsalter bezogen auf Beginn des Raynaud-Phänomens, der Hautbeteiligung und der

Organbeteiligung fest. Diese Analyse deckt sich nicht mit der vorliegenden Studie. Hier konnte tendenziell ein höheres Alter der Patienten mit familiärer Vorbelastung in Bezug auf Alter bei Erfassung und Alter bei Manifestation der genannten Organsysteme festgestellt werden. Diese Tendenz zeigt aber keine signifikante Korrelation.

Die Verteilung auf die einzelnen Organsysteme in dieser Studie deckt sich überwiegend mit den in der Literatur zu findenden Angaben, mit einer Häufigkeit von 10-30% PAH, 10-40% Herzbeteiligung und 10-50% Nierenbeteiligung (Allali et al. 2007; Avouac et al. 2006; Bitsch 1997; Boyd et al. 1954; Braunwald et al. 2001; Erre et al. 2008; Gondos 1960; Herold 2007; <sup>1</sup>Hunzelmann et al. 2008; <sup>2</sup>Hunzelmann et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007; Kauffmann et al. 1983; La Montagna et al. 2005; Manger et al. 2005; Saar & Müller-Ladner 2006; Schacherl & Holzmann 1967; Szücs et al. 2007). Lediglich die Häufigkeit der Lungenfibrose und die Häufigkeit der Beteiligung der Muskulatur unterscheiden sich teilweise von den Zahlen in der Literatur. So kann in der vorliegenden Studie bei 66% der SSc-Patienten eine Lungenfibrose festgestellt werden. In der Literatur wird diese mit 30-50% beschrieben (Avouac et al. 2006; Bitsch 1997; Erre et al. 2008; Herold 2007; <sup>1</sup>Hunzelmann et al. 2008; Jinnin et al. 2003; Kauffmann et al. 1983; Misra et al. 1995; Primack & Müller 1998; Saar & Müller-Ladner 2006). Die Ursache für diese Diskrepanz könnte in den aktuell besseren Möglichkeiten der Diagnostik liegen. Ingegnoli et al. (2007) und Szücs et al. (2007) berichten ähnlich den vorliegenden Ergebnissen von 57% und 77% der SSc-Patienten mit Lungenfibrose. Die niedrigere Häufigkeit von 12% Muskulaturbeteiligung deckt sich nicht mit den 20-30% (Bitsch 1997; <sup>2</sup>Hunzelmann et al. 2008; Misra et al. 1995), aber mit den von Jinnin et al. (2003) und La Montagna et al. (2005) beschriebenen 11% in der Literatur. Zusammenfassend haben 76% der SSc-Patienten eine Beteiligung der Lunge, bestehend aus Lungenfibrose und / oder PAH. Dieser hohe Wert wird von <sup>2</sup>Hunzelmann et al. (2008) und La Montagna et al. (2005) mit einer Häufigkeit von 80% und 83% bestätigt. In anderen Studien finden sich mit 30-45% wesentlich kleinere Zahlen der Lungenbeteiligung (Boyd et al. 1954; Fraser 1966; Gondos 1960; Schacherl & Holzmann 1967). Es stellt sich heraus, dass die Hautsklerosierung das entscheidende Merkmal der SSc ist. Dabei korreliert die Höhe des mRSS der Sklerodermie-Patienten in der vorliegenden Studie nicht mit der Organbeteiligung. In der Literatur wird ein Zusammenhang der

Hautdicke mit der Nierenbeteiligung beschrieben (Braunwald et al. 2001). So berichten <sup>2</sup>Hunzelmann et al. (2008) von einer hohen Korrelation des mRSS mit der Organbeteiligung besonders der Lunge. Der durchschnittliche mRSS von 9 in der vorliegenden Studie deckt sich gut mit den von <sup>1</sup>Hunzelmann et al. (2008), Ingegnoli et al. (2007) und La Montagna et al. (2005) beschriebenen durchschnittlichen mRSS der SSc-Patienten.

In der vorliegenden Studie besteht in der Organbeteiligung zwischen SSc und ÜK kein signifikanter Unterschied. Auch zeigt der Vergleich der Nierenbeteiligung zwischen SSc vs. SLE+ÜK keinen Unterschied. Die Angaben der Organbeteiligung bei Patienten mit ÜK oder SLE in der Literatur decken sich zum Teil mit den vorliegenden Angaben. Bei den SLE Patienten ist die Nierenbeteiligung mit 30-50%, die Hautbeteiligung mit 80%, die ZNS-Beteiligung mit 20-60% und die Serositis mit 30-50% in der Literatur angegeben (Braunwald et al. 2001; Manger et al. 2005). Divergierende Angaben finden sich im Bezug auf die Lungenbeteiligung und die Beteiligung der Muskulatur bei den ÜK-Patienten, die in der Literatur mit jeweils 80% häufiger beschrieben ist. Im Bezug auf die Nierenbeteiligung bei ÜK sind kleinere Häufigkeiten mit 5-25% zu finden (Braunwald et al. 2001; Manger et al. 2005). Diese Unterschiede können darauf zurückzuführen sein, dass es sich hier um ein kleines ÜK-Kollektiv handelt.

Die Hautsklerosierung ist je nach Typ unterschiedlich und mit jeweils spezifischen AK in Verbindung zu setzen. Konform mit den meisten Publikationen sind 97% der SSc-Patienten ANA-positiv (Braunwald et al. 2001; Catoggio et al. 1983; Erre et al. 2008; <sup>1</sup>Hunzelmann et al. 2008; La Montagna et al. 2005; Manger et al. 2005; Renz-Polster et al. 2004; Szücs et al. 2007). Antinukleäre Antikörper mit einer hohen Spezifität für SSc sind die Anti Topoisomerase 1 (Scl-70) und Anti Centromer Antikörper (ACA). Die beschriebenen Autoantikörper korrelieren gut mit dem Subtyp der SSc. Scl-70 Antikörper finden sich bei 36% aller SSc-Patienten und sind somit innerhalb der in der Literatur gemachten Angaben von 20-40% (Allali et al. 2007; Avouac et al. 2006; Braunwald et al. 2001; Catoggio et al. 1983; Erre et al. 2008; <sup>1</sup>Hunzelmann et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007; Jinnin et al. 2003; La Montagna et al. 2005; Manger et al. 2005; Misra et al. 1995; Renz-Polster et al. 2004; Szücs et al. 2007). 33% der SSc-Patienten sind ACA positiv und decken sich

somit auch mit den Angaben aus der Literatur von 10-50% (Avouac et al. 2006; Catoggio et al. 1983; Erre et al. 2008; 'Hunzelmann et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007; Jinnin et al. 2003; La Montagna et al. 2005; Manger et al. 2005; Misra et al. 1995; Renz-Polster et al. 2004).

#### *4.3.2 Sklerodermie-Formen*

Entsprechend der weitverbreiteten und in der Klinik benutzten Klassifikation von LeRoy et al. (1988) und den ACR-Kriterien der Sklerodermie-Patienten in zwei SSc-Typen (Subcommittee for scleroderma criteria 1980) zeigen 76% der Patienten den limitierten Typ und 24% den diffusen Typ der SSc. Diese Verteilung entspricht der in der Literatur geschilderten Verteilung, bei der ungefähr 20-50% der Patienten dem diffusen Typ zugeordnet und 30-80% der Patienten dem limitierten Typ inklusive CREST-Syndrom zugeordnet werden (Avouac et al. 2006; 'Baron et al. 1982; 'Hunzelmann et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007; Jinnin et al. 2003; La Montagna et al. 2005; Misra et al. 1995; Ostojić & Damjanov 2006; Szücs et al. 2007). Der hohe Anteil von 76% mit lSSc im Vergleich mit 24% mit dSSc ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass in frühen Stadien der Erkrankung eine Unterscheidung zwischen lSSc und dSSc noch nicht möglich ist und damit der Anteil von lSSc falsch zu hoch ist. Voraussetzung dieser Unterteilung ist ein voll ausgebildetes Krankheitsbild mit besonders bei der lSSc stabiler Ausdehnung des Hautbefalls in Bezug auf die Orientierungspunkte Knie- und Ellenbogengelenk.

Patienten mit lSSc sind bei Beginn der vorliegenden Studie signifikant älter als mit dSSc. Diese Tendenz zeigt sich auch bei Allali et al. (2007), Catoggio et al. (1983), Erre et al. (2008), 'Hunzelmann et al. (2008) und Ingegnoli et al. (2007). Bei der Betrachtung des Manifestationsalters bei Beginn des Raynaud-Syndroms, der Hautbeteiligung und der Organbeteiligung ist ein jüngeres Alter der Patienten mit dSSc im Vergleich zu lSSc vorherrschend. Dabei ist der Altersunterschied bei Beginn der Haut- und Organbeteiligung signifikant. Das tendenziell höhere Alter der lSSc-Patienten bei Manifestation der einzelnen Organsysteme zeigt sich auch bei 'Hunzelmann et al. (2008). Im Durchschnitt tritt die Organbeteiligung der dSSc ca. ein Jahr nach den ersten Symptomen des Raynaud-Syndroms ein. Bei der limitierten Form sind ca. sieben Jahre zwischen dem Beginn des Raynaud-Syndroms und dem Beginn der Organbeteiligung vorhanden. Die Daten bestätigen somit, dass die dSSc



früher als die ISSc eintritt, die dSSc die schwerwiegendere Form mit rasch progressiver und schwerwiegender Organbeteiligung ist und dass die Organbeteiligung im Gegensatz dazu bei Patienten mit ISSc später eintritt (Ostojić & Damjanov 2006). Die Erkrankungsdauer beträgt bezogen auf den Eintritt des Raynaud-Syndroms im Durchschnitt 27 Jahre bei der diffusen Form und 29 Jahre bei der limitierten Form. Der Unterschied hierbei ist analog zu Allali et al. (2007) und Ostojić & Damjanov (2006) nicht signifikant.

In der Literatur variiert die Geschlechterverteilung der Subtypen folgendermaßen: ISSc zeigt eine Geschlechterverteilung von 3-8:1 und dSSc 3-7:1 (Erre et al. 2008; Hunzelmann et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007). Diese Verteilungen stimmen nicht mit der vorliegenden Analyse überein, bei der die Geschlechterverteilung der ISSc 10:1 und die der dSSc sogar 1:1 beträgt.

Der Unterschied in der Häufigkeit der Organbeteiligung bei Patienten mit limitierter oder diffuser SSc ist trotz überwiegend fehlender statistischer Signifikanz deutlich. Patienten mit dSSc haben eine stärker ausgeprägte Organbeteiligung (Lungenfibrose, PAH, Herz-, Niere- und Muskelbeteiligung) als Patienten mit ISSc. In beiden Gruppen ist die Lungenfibrose führend. Die Patienten mit diffuser Sklerodermie leiden mit einem signifikanten Unterschied häufiger an einer Lungenfibrose als die Patienten mit einer limitierten Sklerodermie. Diese Ergebnisse decken sich überwiegend mit den von Braunwald et al. (2001), Hunzelmann et al. (2008), Ingegnoli et al. (2007) und Ostojić & Damjanov (2006) gemachten Angaben. Sie beschreiben ein hauptsächlich signifikantes Überwiegen der Organbeteiligung in der Gruppe mit dSSc. Pope (2003) berichtet in ihrer Publikation, dass die Myositis bei dSSc üblicher ist als bei ISSc. Auch scheint die interstitielle Lungenfibrose die vorherrschende Läsion bei Patienten mit diffuser oder limitierter kutaner SSc zu sein. Als Unterschied zu der vorliegenden Studie beschreiben Braunwald et al. (2001) eine höhere Anzahl an PAH und Erre et al. (2008) sowie eine höhere Anzahl an Lungenfibrose bei Patienten mit ISSc.

Der Vergleich der Häufigkeit eines peripheren Befalls bei der diffusen Form der Sklerodermie im Vergleich zum CREST-Syndrom ergibt ein gerade noch nicht signifikantes Ergebnis für eine erhöhte Häufigkeit einer peripheren Gelenkbeteiligung beim CREST-Syndrom. Weitere Unterschiede in der Häufigkeit

der peripheren Arthritis zwischen den Sklerodermie-Formen finden sich nicht. Catoggio et al. (1983) bestätigen diese Tendenz und beschreiben eine Assoziation zwischen den peripheren Arthritiden und dem CREST-Syndrom. Erre et al. (2008) können von keiner signifikanten Korrelation zwischen Subtyp und peripherem Gelenkbefall berichten. Bei der Betrachtung der skeletalen Manifestation fällt auf, dass die Spondylarthropathie in der Gruppe der Patienten mit dSSc überwiegt und die periphere Arthritis bei Patienten mit lSSc häufiger vorkommt. Die Beobachtung des Zusammenhangs zwischen einer peripheren Gelenkbeteiligung und der limitierten Form wird durch Studien von Armstrong & Gibson (1982) und Misra et al. (1995) bestätigt. Misra et al. (1995) beschreiben, dass die deformierende Arthritis signifikant zu lSSc assoziiert und somit vorherrschend bei lSSc ist. Armstrong & Gibson (1982) sprechen auch von einer Assoziation zwischen der erosiven Arthritis und lSSc. Im Gegensatz dazu haben Braunwald et al. (2001), Hunzelmann et al. (2008) und Ingegnoli et al. (2007) das häufigere Vorkommen der Arthritis bei dSSc beschrieben. Avouac et al. (2006), Blocka et al. (1981), La Montagna et al. (2005) und Ostojić & Damjanov (2006) berichten, dass sich die Häufigkeiten der Gelenkbeteiligung und Arthritiden in beiden Subgruppen der Arthritis gleich verhalten und berichten von keinem signifikanten Unterschied.

Es besteht in der vorliegenden Studie ein signifikanter Unterschied der Hautdicke zwischen einer diffusen und limitierten Sklerose. Die durchschnittlichen mRSS der Patienten mit limitierter oder diffuser SSc decken sich mit den durchschnittlichen Werten von Hunzelmann et al. (2008) 15 vs. 7, Ingegnoli et al. (2007) 16 vs. 9 und La Montagna et al. (2005) 17 vs. 3. La Montagna et al. (2005) beschreiben analog zu der vorliegenden Studie einen signifikant höheren mRSS bei dSSc. Je nach Subtyp ist die Hautsklerosierung unterschiedlich und mit jeweils spezifischen Antikörpern in Verbindung zu bringen. Die Patienten der ACA positiven Gruppe weisen somit eher eine gering ausgeprägte Hautbeteiligung, die der Scl-70 positiven Gruppe eine vermehrt diffuse Hautbeteiligung auf. Der mRSS korreliert in der vorliegenden Arbeit weder mit der Lungenbeteiligung noch mit der Nierenbeteiligung. Braunwald et al. (2001) beschreiben ein hohes Risiko für eine Niereninsuffizienz besonders bei Patienten, die an einer rasch progressiven Ausbreitung der Hautfibrosierung innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre ihrer Erkrankung leiden.

Bezüglich der ANA-Verteilung innerhalb der zwei Gruppen gibt es in der vorliegenden Untersuchung nur geringfügige Unterschiede. Konform mit den meisten Publikationen sind 95% der ISSc-Patienten ANA positiv (Catoggio et al. 1983; Erre et al. 2008; Hunzelmann et al. 2008; Zimmermann et al. 1998). Catoggio et al. (1983) und Hunzelmann et al. (2008) haben ermittelt, dass 92% und 94% der Patienten mit diffuser SSc ANA positiv sind. In der vorliegenden Studie lassen sich analog zu Erre et al. (2008) sogar bei allen Patienten mit dSSc ANA nachweisen. Somit bestätigt sich hier die von La Montagna et al. (2005) beschriebene signifikante Korrelation von Scl-70 AK mit der dSSc und den ACA mit der ISSc. Scl-70 AK finden sich in der vorliegenden Studie bei 57% der Erkrankten mit dSSc. Im Vergleich dazu wird diese in der Literatur mit einem Anteil von 40% angegeben (Braunwald et al. 2001). 30% der Patienten mit ISSc sind Scl-70 positiv. ACA lassen sich mit einem signifikanten Unterschied bei 43% der Patienten mit ISSc nachweisen, diese Zahl deckt sich mit den in der Literatur angegebenen 40-80% (Braunwald et al. 2001; Catoggio et al. 1983; Erre et al. 2008; Hunzelmann et al. 2008; Ingegnoli et al. 2007; La Montagna et al. 2005). ACA werden bei keinem Patienten mit dSSc gefunden. Demgegenüber finden sich in der Literatur geringe Angaben von <5% (Braunwald et al. 2001; Ingegnoli et al. 2007) oder aber auch höhere Angaben mit 10-20% (Catoggio et al. 1983; Erre et al. 2008; Hunzelmann et al. 2008). Somit können die Daten früherer Studien in der vorliegenden Arbeit tendenziell bestätigt werden. Sehr hoch abweichende Prozentsätze früherer Studien können ihre Ursache in weniger modernen Labormethoden haben.

In der Beobachtung des RF und des CCP in den Subtypen fällt auf, dass die Häufigkeit des RF in beiden Gruppen fast identisch ist. Es lassen sich bei 10% der dSSc-Patienten und bei 11% der ISSc-Patienten RF nachweisen. In anderen Studien findet man teilweise höhere Zahlen. So berichten Ingegnoli et al. (2007) von 29% seropositiven dSSc-Patienten und 23% seropositiven ISSc-Patienten, ähnlich Erre et al. (2008) mit 46% seropositiven dSSc-Patienten und 40% seropositiven ISSc-Patienten. Catoggio et al. (1983) finden dagegen nur bei 8% der dSSc-Patienten einen positiven RF und sogar bei 36% der ISSc-Patienten einen positiven RF. Misra et al. (1995) betonen eine signifikante Assoziation zwischen ISSc und einem positiven RF. Zu der Häufigkeit des CCP in der vorliegenden Analyse ist zu sagen, dass 8% der ISSc-Patienten und 14% der dSSc-Patienten CCP positiv sind. Diese

Daten decken sich mit der Publikation von Ingegnoli et al. (2007). Dort wird ein positives CCP bei 7% der ISSc und 16% der dSSc beschrieben.

#### *4.3.3 Therapie*

In der vorliegenden Studie fällt auf, dass ein großer Teil der Patienten mit Glukokortikoiden und / oder DMARD's / Biologicals behandelt werden. 45% der SSc-Patienten werden mit Kortikosteroiden und 33% mit weiteren Immunsuppressiva behandelt. Insgesamt besteht ein signifikanter Unterschied in der immunsuppressiven Therapie zwischen den SSc-Patienten und den Vergleichsgruppen. Demnach werden vergleichsweise mehr Patienten mit SLE oder ÜK immunsuppressiv behandelt. Die Höhe des Anteils der SSc-Patienten mit einer Behandlung mit Kortikosteroiden wird ähnlich auch in anderen Studien gefunden. Armstrong & Gibson (1982), Avouac et al. (2006) und 'Baron et al. (1982) berichten von SSc-Patienten, die mit einem Anteil von 20-40% mit Kortikosteroiden behandelt werden. Im Gegensatz dazu werden bei Erre et al. (2008) 85% der Patienten mit Kortikosteroiden therapiert. In der vorliegenden Studie findet sich kein Zusammenhang in der Höhe des mRSS und der Therapie mit Kortison oder weiteren Immunsuppressiva. Glukokortikoide sind bei der Verbesserung oder Vorbeugung der Hautsklerose und des Fortschreitens der SSc unwirksam (Braunwald et al. 2001). Sie sind in Ausnahmefällen und mit Vorsicht indiziert, weil sie das Risiko einer renalen Krise bergen (Pope 2003; Randone et al. 2008; Saar & Müller-Ladner 2006) und die Kollagenreifung beschleunigen können (Manger et al. 2005). Bei der ödematösen Frühphase können niedrig dosierte Glukokortikoide (<10mg/d) zur Ödemverminderung führen (Arastéh et al. 2009; Braunwald et al. 2001; Herold 2007; Karow & Lang-Roth 2007). Auch können sie bei Gelenksymptomatik eingesetzt werden (Braunwald et al. 2001). Höher dosierte Glukokortikoide sind bei Patienten mit entzündlicher Myositis, Perikarditis, Polyarthritits und aktiver Alveolitis indiziert (Braunwald et al. 2001; Manger et al. 2005). In der Behandlung der Arthritis haben Glukokortikoide ihren festen Stellenwert (Herold 2007; Hettenkofer 2003; Saar & Müller-Ladner 2006). Die antientzündliche Wirkung tritt wesentlich früher ein als der Wirkeintritt konventioneller Basistherapeutika. Benutzt werden häufig Prednisolon, Prednison und Methylprednisolon (Hettenkofer 2003). Die Dosierung sollte im Verlauf der Therapie auf die kleinste wirksame Dosis reduziert und zeitlich

begrenzt werden, was bei manchen Patienten die Gabe von steroidsparenden Wirkstoffen wie MTX oder Azathioprin indizieren kann (Braunwald et al. 2001; Hettenkofer 2003). In der vorliegenden Studie fällt weiterhin auf, dass die SLE-Patienten mit Gelenkentzündungen zu einem signifikant höheren Anteil mit Immunsuppressiva behandelt werden als die SSc-Patienten mit Gelenkentzündungen. Hier bleibt die Frage offen, ob die SSc-Patienten mit entzündlichen Gelenkveränderungen untertherapiert werden. Insgesamt werden von den SSc-Patienten drei der 18 Arthritispatienten mit MTX behandelt. Drei weitere Patienten ohne Arthritis werden auch mit MTX behandelt, so dass kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen in der Behandlung mit MTX besteht. Die Basistherapie mit DMARD's ist gewöhnlich bei schwerwiegender Organbeteiligung und Alveolitis üblich (Arastéh et al. 2009; Blank et al. 2006). In der vorliegenden Untersuchung werden einige der SSc-Patienten unter anderem mit Medikamenten wie Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Hydroxychloroquinsulfat, Infliximab, Methotrexat, Mycophenolatmofetil und D-Penicillamin behandelt. Blank et al. (2006) haben ermittelt, dass die gegenwärtigen Daten nur eine moderate bestehende Wirksamkeit der immunsuppressiven Therapie bei SSc-Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer andeuten. Immunsuppressive Therapie sollte nur bei Patienten mit früher diffuser Erkrankung, Überlappungssyndromen oder Lungenfibrose in Betracht gezogen werden (Blank et al. 2006). MTX und Ciclosporin wird bei Hautverhärtung empfohlen, ein mäßiger Effekt erfordert jedoch eine Behandlung über Jahre (Blank et al. 2006; Kowal-Bielecka et al. 2009; Manger et al. 2005). Cyclophosphamid scheint gute Effekte auf eine aktive Alveolitis zu haben, mit Verbesserung oder Stabilisierung der Lungenfunktion (Arastéh et al. 2009; Blank et al. 2006; Herold 2006; Kowal-Bielecka et al. 2009). In einigen Studien wird von der Cyclophosphamid-Therapie bei Lungenfibrose berichtet (Kayser et al. 2005; Kowal-Bielecka et al. 2009; Soledade et al. 2005; Szücs et al. 2007). Der therapeutische Nutzen von Azathioprin konnte in kontrollierten Studien nicht bestätigt werden (Braunwald et al. 2001). Für DMARD's ist das Aufhalten oder zumindest die Verlangsamung der Gelenkdestruktionen bei der RA nachgewiesen. Die initiale Basistherapie der Wahl stellt eine Behandlung mit MTX dar (Karow & Lang-Roth 2007). Erre et al. (2008) und Szücs et al. (2007) schreiben, dass MTX bei Arthritiden indiziert ist. Alkassab

(2007) bestätigt diese Aussage und berichtet, dass MTX zu einer Besserung der Gelenksymptomatik bei einem Overlap SSc-RA führte. In der vorliegenden Studie werden 10% der SSc-Patienten mit MTX behandelt. Ein Zusammenhang in der Therapie mit MTX und dem Vorliegen der Arthritiden kann nicht nachgewiesen werden. 10-15% der SSc-Patienten anderer Studien werden auch mit MTX behandelt (Armstrong & Gibson 1982; Avouac et al. 2006; Erre et al. 2008).

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Die vorliegenden Ergebnisse weisen mit 31% einen auffällig erhöhten Grad der peripheren Gelenkbeteiligung bei SSc auf. Darüber hinaus bestehen Hinweise für Spondylarthropathien. Damit ist der Befall der Wirbelsäule zwar nicht bewiesen, aber sehr plausibel. Auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit ist die Gelenkbeteiligung bei SSc häufiger als an Hand der Lehrbücher und vorangegangener Studien erwartet werden kann und stellt somit eine Herausforderung für Ärzte dar, die sich gewöhnlich auf die Beschützung der Organe vor der voranschreitenden Erkrankung konzentrieren. Obwohl die Prognose der Erkrankung größtenteils von der Organbeteiligung (besonders Lunge und Nieren) abhängt (Herold 2007; Pope 2003; Renz-Polster et al. 2004), kann die Beteiligung der Haut und der Gelenke eine große Ursache der physischen und psychischen Beeinträchtigung sein (Randone et al. 2008). Daher verdient die mögliche Gelenkbeteiligung viel Aufmerksamkeit. So können Patienten während der Erkrankung Gelenkbeteiligungen entwickeln, die sich klinisch als Arthralgien, Arthritiden, Beugekontrakturen und radiologisch als Osteopenie, Gelenkspaltverschmälerung, Erosionen oder Subluxationen zeigen. Insofern kann der Gelenkschmerz ein hinweisender Befund der skeletalen Beteiligung sein. Klinische, radiologische und serologische Befunde können einem Overlap-Syndrom ähneln. Die kutane und systemische Beteiligung deutet jedoch an, dass die Arthritis ein Teil der SSc ist. Des Weiteren werden nicht die ACR-Kriterien für die klassische RA erfüllt, mit unter anderem häufig symmetrischem Gelenkbefall, Rheumaknoten und charakteristischen AK (Arnett et al. 1988). Weiterhin charakteristisch für eine RA sind aktive schwerwiegende symmetrische und deformierende Destruktionen und Erosionen mit positivem RF und CCP (Alkassab 2007; Armstrong & Gibson 1982; Horiki et al. 1996; Hrycaj & Mackiewicz 1992; Rozenbaum & Rosner 1993; Szücs et

al. 2007). Die Arthritiden sind in der vorliegenden Studie nicht mit einem erhöhten CRP und CCP assoziiert. RF kommen nur in einem niedrigen Titer bei 11% der Patienten vor, die analog zu La Montagna et al. 2005 keine Korrelation zu Erosionen zeigen. Insgesamt bestärken die vorliegenden Ergebnisse das Vorkommen einer erosiven Arthropathie bei SSc, die nicht einer Überlappung mit RA zugeschrieben werden kann. Die Überlappung ist eher ungewöhnlich und die Häufigkeit ist nicht definiert (Armstrong & Gibson 1982; Tuffanelli & Winkelmann 1961). Einige diesbezügliche Fälle wurden berichtet (Alkassab 2007; <sup>2</sup>Baron et al. 1982; Cohen & Persellin 1982; Gendi et al. 1992; Horiki et al. 1996; Hrycaj & Mackiewicz 1992; Jablonska & Blaszczyk 1999; Jinnin et al. 2003; Rabinowitz et al. 1974; Szücs et al. 2007; Turkcapar et al. 2006; Zimmermann et al. 1998). Es zeigte sich weiterhin in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang in der Spondylarthropathie und dem Nachweis von HLA B27. Der in der Literatur beschriebene Zusammenhang zwischen HLA B27 und der Anfälligkeit für eine Spondylarthropathie konnte durch diese Studie ebenfalls nicht gezeigt werden (Braunwald et al. 2001; Fraser 1966).

Diese retrospektive Studie bestärkt, dass die Gelenkbeteiligung ein wesentlicher und häufiger Befund der SSc ist, zu funktionellen Behinderungen führt und große Aufmerksamkeit verdient (Armstrong & Gibson 1982; Blocka et al. 1981; Catoggio et al. 1983; La Montagna et al. 2002; La Montagna et al. 2005; Lovell & Jayson 1979). Die Abwesenheit signifikanter Unterschiede in der Häufigkeit von entweder individuellen Veränderungen oder radiologischen Befunden der SSc-Subgruppen indiziert, dass die Gelenkbeteiligung zu den primären Manifestationen der SSc zählt. Ein neuer und wichtiger Aspekt für die Zukunft ist die Altersabhängigkeit peripherer Arthritiden, die bislang nicht beschrieben worden ist.

#### **4.5 Bedeutung der Studie und Ausblick**

Um die Bedeutung der vorliegenden Untersuchung ermessen zu können, dürfen die Limitationen der vorliegenden Arbeit nicht ungeachtet bleiben. So sollen im Folgenden sowohl Stärken als auch Schwächen dieser Untersuchung Erwähnung finden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss bedacht werden, dass die hier präsentierten Resultate auf der Grundlage des Kerckhoff-Kollektivs erhoben wurden.

Zu den Schwächen der vorliegenden Studie zählt, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische retrospektive Analyse mit einer relativ kleinen Patientengruppe handelt. Stark divergierende Ergebnisse der Häufigkeiten der Gelenkbeteiligung bei SSc können ihren Grund in den unterschiedlich großen Patientenkollektiven und in der Heterogenität der Gruppe bezüglich Krankheitsdauer und klinischen Befunden haben. Die Unterschiede können auch durch die geographische Herkunft und ethnische Heterogenität der Patienten bedingt sein. Darüber hinaus kann auch die Wahl der Rekrutierung der Patienten zu Unterschieden beitragen. Zu beachten ist weiterhin, dass hier die bildgebende Diagnostik der Patienten nach der klinischen Indikation und nicht systematisch erfolgte.

Systematische prospektive Erfassungen größerer Kollektive sind notwendig, um die wahrscheinliche Prognose und Therapie der Gelenkbeteiligung bei der SSc zu definieren. Die hohe Frequenz der charakteristischen radiologischen Veränderungen bei SSc hebt hervor, dass die radiologische Kontrolle während der Therapie öfters durchgeführt werden sollte. Dabei bleibt das konventionelle Röntgen die Hauptstütze der Diagnostik und des Monitorings der Gelenkbeteiligung bei SSc. Jedoch kann die Sonografie und das MRT zunehmend benutzt werden, um die Patienten zu beurteilen. Hinzuzufügen ist, dass die Befunde durch Sonografie- und MRT-Studien spezifischer bewertet werden sollten. So ist die Sonografie zur Diagnostik früher Krankheitsaktivität gut geeignet. Das MRT kann direkt Knorpel, Synovialis, Synovia, Bänder, Sehnen, Muskulatur und periartikuläre Knochenveränderungen, die mit Entzündungen assoziiert sind, bewerten. Bei der Unsicherheit der Diagnose der Gelenkbeteiligung bei SSc können RF und CCP bestimmt werden.

Die Ergebnisse der immunsuppressiven Therapie sind bisher nicht ausreichend. Bislang konnte für keine Substanz in einer kontrollierten prospektiven Studie eindeutig eine vollständige Hemmung oder Umkehr des Krankheitsverlaufs der SSc angezeigt werden. Damit gibt es keine bewährte und standardisierte Behandlung zur Krankheitsmodifikation. Mehrere Pharmaka mit antifibrotischen, immunsuppressiven oder beiden Eigenschaften wurden ohne eindeutigen und ohne anhaltenden Erfolg in der Behandlung von SSc erprobt. Die Behandlung der muskuloskeletalen Befunde ist jedoch oft symptomatisch. Die Behandlung der Arthritis bei SSc ist bis jetzt nicht standardisiert. Analog zur RA können MTX und



niedrige Dosen Kortikosteroide gewöhnlich in Erwägung gezogen werden. Diese alternativen Behandlungen sind jedoch nicht evaluiert. NSAID's, Cyclooxygenase Inhibitoren (COXIB's) und im Einzelfall Steroide sollten mit Vorsicht eingesetzt werden, um die Nierenfunktion nicht anzugreifen. Eine lange Therapie mit DMARD's wird häufig durch Nebenwirkungen begrenzt. Physiotherapie und Rehabilitation sind dabei wichtige und obligatorische Bestandteile und können in der Behandlung der Gelenkbeteiligung hilfreich sein.

Auf Grund der Heterogenität der Erkrankung und der geringen Anzahl an SSc-Patienten ist die Durchführung kontrollierter medikamentenbezogener Studien schwierig. Bevor die klinische Wirksamkeit der immunsuppressiven Hochdosistherapie bestimmt werden kann, bedarf es wie schon vorgeschlagen einer weiteren Bewertung in prospektiven kontrollierten Studien. In Zukunft sind placebokontrollierte therapeutische Studien zum natürlichen Verlauf des Krankheitsbildes zu fordern.

Die skeletale Manifestation der SSc stellt eine schwere Veränderung und Einschränkung der Lebensqualität und der häuslichen Versorgung der Patienten dar. Deshalb ist die frühe Diagnostik entscheidend für die Therapie und Prognose. Notwendig ist der frühe Einsatz der Sonografie in der Diagnostik der Arthritis. Im Falle einer Diagnose der Arthritis kann dann der Befund früh adäquat behandelt werden. Für die Zukunft zu analysieren ist, ob die Therapie mit MTX, die bei Gelenkdestruktionen bei der RA Mittel der ersten Wahl ist, auch bei der skeletalen Manifestation der SSc geeignet ist. Notwendig wären Studien, in denen man die Wirksamkeit und den potentiellen Nutzen von MTX auf die Arthritis bei SSc sowie neue Therapiemethoden testet, um die Gelenkbeteiligung bei SSc adäquat zu behandeln und damit schwerwiegende Beeinträchtigungen der Lebensqualität zu beeinflussen.

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Häufigkeit und der Schweregrad des skeletalen Befalls der systemischen Sklerodermie ist bisher nicht gut definiert und wird kontrovers diskutiert. Das Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung und Bestimmung der klinischen und radiologischen Gelenkbeteiligung in einem stationären Sklerodermie-Kollektiv der Kerckhoff-Klinik. Die genaue Kenntnis und Beachtung eines möglichen skeletalen Befalls macht es leichter, eine angemessene Therapie zu wählen.

**Methodik:** 58 konsekutive SSc-Patienten (48 Frauen, 10 Männer; Durchschnittsalter  $56 \pm 13$  Jahre, Schwankungsbreite 25-83 Jahre) wurden in der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Studie bewertet. 14 Patienten hatten eine diffuse Sklerodermie (dSSc) und 44 Patienten eine limitierte Sklerodermie (lSSc). Als Vergleichsgruppen dienten 43 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses und 14 Patienten mit sklerodermieformen Veränderungen im Rahmen einer Überlappungskollagenose. Die Röntgen-Untersuchung der Patienten wurde nicht systematisch, sondern nach klinischer Notwendigkeit durchgeführt, die jeweils durch das behandelnde Ärzteteam entschieden wurde. Die relevanten Röntgenbilder wurden im Rahmen der Untersuchung durch PD Dr. med. Robert Dinser und durch mich nachbefundet. Dabei wurden Korrelationen zwischen radiologischen, klinischen und serologischen Befunden aufgezeigt. Außerdem wurden Zusammenhänge mit Haut- und Organbeteiligung aufgedeckt.

**Ergebnisse:** Die periphere Gelenkbeteiligung kommt bei SSc gehäuft vor. Von 58 Patienten mit SSc wiesen 15 Patienten (26%) radiologisch Zeichen einer destruierenden peripheren Arthritis auf. Bei 19% (11/58) der Patienten aus der SSc-Gruppe konnten aktive Arthritiden durch den klinischen Untersuchungsbefund unterstützt durch Sonografie und / oder MRT nachgewiesen werden. Der Vergleich der Häufigkeit eines peripheren Befalls bei SSc (31%) im Vergleich zu SLE und ÜK zusammengefasst ergibt keinen signifikanten Zusammenhang für eine erhöhte Häufigkeit bei SSc. Im Gegensatz dazu ergibt der Vergleich der Häufigkeit eines axialen Befalls bei SSc (12%) im Vergleich zu SLE und ÜK zusammengefasst einen gerade noch nicht signifikanten Trend für eine erhöhte Häufigkeit bei SSc. Zusammenfassend bestehen keine Zusammenhänge mit serologischen Befunden, Haut- und Organbeteiligung. Die einzigen Unterschiede im Bezug auf die

therapeutischen Maßnahmen bestehen darin, dass ein erheblich größerer Anteil der Patienten aus den Vergleichsgruppen im Gegensatz zu den Sklerodermie-Patienten immunsuppressiv behandelt werden, und dass die SLE-Patienten mit peripherer Arthritis zu einem signifikant höheren Anteil als die SSc-Patienten mit Arthritis mit einem Immunsuppressivum behandelt werden. Bei der Betrachtung des Alters der SSc-Patienten mit peripherer Arthritis fällt auf, dass die Patienten mit peripherer Arthritis signifikant älter sind als die Patienten ohne Arthritis. Diese Korrelation herrscht bei den SSc-Patienten mit axialer Arthritis nicht vor.

**Diskussion/Schlussfolgerung:** Die vorliegende retrospektive monozentrische Arbeit zeigt, dass die skeletale Beteiligung bei SSc häufiger vorkommt als unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage erwartet werden kann. Die skeletale Manifestation ist eine große Determinante der Beeinträchtigung der Patienten, selbst wenn die Prognose der Erkrankung größtenteils von der Organbeteiligung abhängt. Viele der skeletalen Symptome werden symptomatisch behandelt; es gibt keine standardisierte Behandlung dieser Erkrankung und seiner skeletalen Beteiligung. Deshalb ist zu erhoffen, dass in der Zukunft mit Hilfe klinischer Studien Medikamente identifiziert werden, die diesen Aspekt der Erkrankung kontrollieren. Ein neuer und wichtiger Aspekt für die Zukunft ist die Altersabhängigkeit peripherer Arthritiden, die bislang nicht beschrieben wurde. Auf der Grundlage der vorliegenden Studie zählt die Gelenkbeteiligung zu den primären Manifestationen der SSc und ist somit ein integraler Befund der Erkrankung.

## 6 Summary

**Background:** The frequency and severity of skeletal infestation of the systemic scleroderma has not yet been defined very well and is being discussed controversially. The objective of this thesis is the verification and the determination of the clinical and radiological signs for affection of joints in a stationary Scleroderma-collective of the Kerckhoff clinic. The exact knowledge and consideration of a possible skeletal infestation makes it easier to choose an adequate therapy.

**Methods:** In the available retrospective mono-centric study 58 consecutive SSc patients (48 women, 10 men; average age  $56 \pm 13$  years, age range 25-83 years) were evaluated. Of these 14 patients had a diffuse Scleroderma (dSSc) and 44 patients a limited Scleroderma (lSSc). 43 patients with systemic Lupus erythematoses and 14 patients with sclerodermic alterations in the course of collagenic overlapping served as comparative groups. The X-ray examination of the patients was not executed systematically but according to clinical necessity, which was decided by the team of physicians treating the patients. The relevant X-ray photographs were re-evaluated by PD PhD Dr Robert Dinser and myself in the course of the survey. We determined correlations between radiological, clinical and serological findings and revealed connections with skin and organ participation.

**Results:** The peripheral affection of joints occurs frequently with SSc. Out of 55 patients with SSc 15 patients (26%) showed signs of a destructive peripheral arthritis when X-rayed. With 19% (11 out of 58) of the patients of the SSc-group active Arthritis could be determined by the examination results supported by ultrasonics and / or MRT. The comparison of the frequency of peripheral infestation with SSc (31%) and SLE and overlap-syndrome does not show a significant connection to a higher frequency with SSc. In contrast to this the summarized comparison of the frequency of an axial infestation with SSc (12%) to SLE and overlap-syndrome shows a barely not significant trend for a higher frequency with SSc.

Summarizing there are no connections with serological results, skin and organ participation. The only differences concerning therapeutic measures are those that a

significantly larger number of patients of the comparison groups are treated immune suppressively in contrast to the scleroderma patients and that the SLE patients with peripheral arthritis are treated with a immune suppressive in a significantly higher number than the SSc patients with arthritis. Looking at the age of the SSc patients with peripheral arthritis it is obvious that the patients with peripheral arthritis are significantly older than the patients without arthritis. This correlation does not occur with SSc patients with axial arthritis.

**Discussion/Conclusions:** This retrospective mono-centric study shows that in SSc the skeletal affection occurs more frequently than it can be expected in consideration of current studies. The skeletal manifestation is a reliable determiner for the impairment of the patients, even if the prognosis for the illness mainly depends of the affection of the inner organs. Many of the skeletal symptoms are treated symptomatically. There is no standardised treatment of this disease and its skeletal manifestation.

Therefore the hope remains for the future that with the help of clinical studies medication will be identified which controls this aspect of the illness. A new and important aspect for the future is age-dependency of peripheral arthritis, which has not been described yet. On the basis of this study the joint affection can be counted among the primary manifestations of SSc and therefore is an integral diagnosis of the illness.

## 7 Literaturverzeichnis

### 7.1 Zeitschriftartikel

Alkassab F. Overlap of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007; 34: 1593-4.

Allali F, Tahiri L, Senjari A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Erosive Arthropathy in systemic sclerosis. *BMC Public Health.* 2007; 7: 260.

Armstrong RD, Gibson T. Scleroderma and erosive polyarthritis: a disease entity? *Ann Rheum Dis.* 1982; 41: 141-6.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA Jr, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24.

Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, Allanore Y. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1088-92.

Avouac J, Kowal-Bielecka O, Landewé R, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors. European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) recommendations for the treatment of systemic sclerosis: methods of elaboration and results of systemic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 629-34.

<sup>1</sup>Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis.* 1982; 41: 147-52.

<sup>2</sup>Baron M, Srolovitz H, Lander P, Kapusta M. The coexistence of rheumatoid arthritis and scleroderma: a case report and review of the literature. *J Rheumatol.* 1982; 9: 947-50.

Bassett LW, Blocka KLN, Furst DE, Clements PJ, Gold RH. Skeletal findings in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *AJR Am J Roentgenol.* 1981; 136: 1121-6.

- Blank N, Max R, Lorenz HM. The role of DMARDs in systemic sclerosis therapy. *Rheumatology*. 2006; 45: 42-4.
- Blocka KLN, Bassett LW, Furst DE, Clements PJ, Paulus HE. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. A radiographic survey. *Arthritis Rheum*. 1981; 24: 874-84.
- Boutry N, Hachulla É, Zanetti-Musielak C, Morel M, Demondion X, Cotten A. Imaging features of musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Eur Radiol*. 2007; 17: 1172-80.
- Boyd JA, Patrick SI, Reeves RJ. Roentgen changes observed in generalized scleroderma; report of sixty-three cases. *AMA Arch Intern Med*. 1954; 94: 248-58.
- Brower AC, Resnick D, Karlin C, Piper S. Unusual articular changes of the hand in scleroderma. *Skeletal Radiol*. 1979; 4: 119-23.
- Brun B, Serup J, Hagdrup H. Radiological changes of the hands in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol*. 1983; 63: 349-52.
- Catoggio LJ, Evison G, Harkness JAL, Maddison PJ. The arthropathy of systemic sclerosis (scleroderma); comparison with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1983; 1: 101-12.
- Clark JA, Winkelmann RK, McDuffie FC, Ward LE. Synovial tissue changes and rheumatoid factor in scleroderma. *Mayo Clin Proc*. 1971; 46: 97-103.
- Clement GB, Grizzard K, Vasey FB, Germain BF, Espinoza LR. Neuropathic arthropathy (Charcot joints) due to cervical osteolysis: a complication of progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1984; 11: 545-8.
- Cohen MJ, Persellin RH. Coexistence of rheumatoid arthritis and systemic sclerosis in four patients. *Scand J Rheumatol*. 1982; 11: 241-5.
- Erre GL, Marongiu A, Fenu P, Faedda R, Masala A, Sanna M, Soro G, Tocco A, Piu D, Marotto D, Passiu G. The "sclerodermic hand": a radiological and clinical study. *Joint Bone Spine*. 2008; 75: 426-31.
- Fraser GM. The radiological manifestations of scleroderma (Diffuse systemic sclerosis). *Br J Dermatol*. 1966; 78: 1-14.

- Gendi N, Gordon T, Tanner SB, Black CM. The evolution of a case or overlap syndrome with systemic sclerosis, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1992; 31: 783-6.
- Gold RH, Bassett LW, Seeger LL. The other arthritides. Roentgenologic features of osteoarthritis, erosive osteoarthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter`s disease, multicentric reticulohistiocytosis, and progressive systemic sclerosis. *Radiol Clin North Am*. 1988; 26: 1195-212.
- Gondos B. Roentgen manifestations in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1960; 84: 235-47.
- Haverbush TJ, Wilde AH, Hawk WA Jr, Scherbel AL. Osteolysis of the ribs and cervical spine in progressive systemic sclerosis (scleroderma). A case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1974; 56: 637-40.
- Horiki T, Moriuchi J, Takaya M, Uchiyama M, Hoshina Y, Inada K, Inoko H, Tsuji K, Ichikawa Y. The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. Clinical and immunogenetic features suggest a distinct entity. *Arthritis Rheum*. 1996; 39: 152-6.
- Hrycaj P, Mackiewicz S. The coexistence of mutilating rheumatoid arthritis, progressive systemic sclerosis and polycythemia vera – a case report. *Z Rheumatol*. 1992; 51: 249-52.
- <sup>1</sup>Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, Moinzadeh P, Müller-Ladner U, Pfeiffer C, Riemekasten G, Schulze-Lohoff E, Sunderkoetter C, Weber M, Worm M, Klaus P, Rubbert A, Steinbrink K, Grundt B, Hein R, Scharffetter-Kochanek K, Hinrichs R, Walker K, Szeimies RM, Karrer S, Müller A, Seitz C, Schmidt E, Lehmann P, Foeldvári I, Reichenberger F, Gross WL, Kuhn A, Haust M, Reich K, Böhm M, Saar P, Fierlbeck G, Kötter I, Lorenz HM, Blank N, Gräfenstein K, Juche A, Aberer E, Bali G, Fiehn C, Stadler R, Bartels V. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*. 2008; 47: 1185-92.
- <sup>2</sup>Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Meurer M, Melchers I, Moinzadeh P, Pfeiffer C, Riemekasten G, Schulze-Lohoff E, Sunderkoetter C, Müller-Ladner U. Organspezifische Diagnostik von Patienten mit systemischer Sklerodermie. *Z Rheumatol*. 2008; 67: 334-40.
- Ingegnoli F, Galbiati V, Zeni S, Meani L, Zahalkova L, Lubatti C, Soldi A, Paresce E, Murgo A, Crapanzano C, Fantini F. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 510-4.



- Jablonska S, Blaszczyk M. Scleroderma overlap syndromes. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 455: 85-92.
- Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K. Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21: 91-4.
- Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, Huffstutter JE, Loadholt CB, LeRoy EC. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol.* 1986; 4: 367-9.
- Kauffmann GW, Reinbold WD, Hagedorn M. Roentgenmorphologic findings in scleroderma. *Rofo.* 1983; 138: 607-13.
- Kayser C, Alvarenga MCV, Neves AS, Gerbase-De Lima M, Andrade LEC. Severe ankylosing spondylitis and diffuse systemic sclerosis: case report of a genetic trap. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34: 145-7.
- Kellgren JH, Ball J. Clinical significance of the rheumatoid serum factor. *Br Med J.* 1959; 1: 523-31.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 620-8.
- La Montagna G, Baruffo A, Tirri R, Buono G, Valentini G. Foot involvement in systemic sclerosis: a longitudinal study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 31: 248-55.
- La Montagna G, Sodano A, Capurro V, Malesci D, Valentini G. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol.* 2005; 34: 35-41.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988; 15: 202-5.
- Lovell CR, Jayson MIV. Joint involvement in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 1979; 8: 154-60.

- Medsgers TA Jr, Rodnan GP, Moossy J, Vester JW. Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1968; 11: 554-68.
- Misra R, Darton K, Jewkes RF, Black CM, Maini RN. Arthritis in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1995; 34: 831-7.
- Moilanen A, Vilppula A. Craniovertebral lesions in patient with CREST syndrome. *Rofo.* 1984; 140: 618-20.
- O`Hare JA, Murnaghan D. Ankylosing spondylitis, lymphoma and scleroderma – a unique conjunction. *Ir J Med Sci.* 1982; 151: 351-2.
- Ostojić P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006; 25: 453-7.
- Pham T, Daumen-Legre V, Lafforgue P. Concomitant spondylarthropathy and CREST syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 754.
- Pinstein ML, Sebes JJ, Leventhal M, Robertson JT. Case report 579: Progressive systemic sclerosis (PSS) with cervical cord compression syndrome, osteolysis and bilateral facet arthropathy. *Skeletal Radiol.* 1989; 18: 603-5.
- Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29: 391-408.
- Primack SL, Müller NL. Radiologic manifestations of the systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med.* 1998; 19: 573-86.
- Rabinowitz JG, Twersky J, Guttadauria M. Similar bone manifestations of scleroderma and rheumatoid arthritis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1974; 121: 35-44.
- Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22: 339-50.
- Resnick D, Greenway G, Vint VC, Robinson CA, Piper S. Selective involvement of the first carpometacarpal joint in scleroderma. *AJR Am J Roentgenol.* 1978; 131: 283-6.

- Rodnan GP. The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med.* 1962; 56: 422-39.
- Rodnan GP, Medsger TA. The rheumatic manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Orthop Relat Res.* 1968; 57: 81-93.
- Rozenbaum M, Rosner I. The coexistence of intractable nodular rheumatoid arthritis and scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1993; 32: 82-3.
- Saar P, Müller-Ladner U. Die systemische Sklerose – Eine rheumatische Herausforderung. *Z Rheumatol.* 2006; 65: 429-40.
- Schacherl M, Holzmann H. On the polyarthritis in progressive scleroderma. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed.* 1967; 107: 485-93.
- Schumacher HR Jr. Joint involvement in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a light and electron microscopic study of synovial membrane and fluid. *Am J Clin Pathol.* 1973; 60: 593-600.
- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972; 52: 148-59.
- Soledade CS, Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques-Neto JF. Unusual association of systemic sclerosis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2005; 24: 652-4.
- Strunk J, Heinemann E, Neeck G, Schmidt KL, Lange U. A new approach to studying angiogenesis in rheumatoid arthritis by means of power Doppler ultrasonography and measurement of serum vascular endothelial growth factor. *Rheumatology.* 2004; 43: 1480-3.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 581-90.
- Szücs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, Szamosi S, Végvári A, Szabó Z, Szántó S, Czirják L, György Kiss C. Systemic sclerosis – rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology.* 2007; 46: 989-93.

- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271-7.
- Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961; 84: 359-71.
- Turkcapar N, Olmez U, Ozer D, Duzgun N, Duman M. A case of overlap syndrome with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and secondary Sjögren`s syndrome. *Rheumatol Int.* 2006; 26: 841-5.
- Wild W, Beetham WP Jr. Erosive arthropathy in systemic scleroderma. *JAMA.* 1975; 232: 511-2.
- Winter H, Kammerhuber F. Seltene Lokalisation von Knochenveränderungen bei progressiver (diffuser) Sklerodermie. *Fortschr Röntgenstr.* 1975; 122: 364-6.
- Witt P, Thomas E. Transfer dysphagia in a patient with the rare combination of scleroderma and ankylosing spondylitis. *J Natl Med Assoc.* 1987; 79: 993-6.
- Zimmermann C, Steiner G, Skriner K, Hassfeld W, Petera P, Smolen JS. The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: clinical and serological characteristics of an overlap syndrome. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1938-45.

## 7.2 Lehrbücher

Arastéh K, Baenkler HW, Bieber C et al. Innere Medizin (Duale Reihe). 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2009.

Bitsch T. Klinikleitfaden Rheumatologie. 2. Auflage. Lübeck: Gustav Fischer; 1997.

Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jameson LJ. Harrison`s Prinzipien der Inneren Medizin. 15. Auflage. New York: McGraw-Hill; 2001.

Herold G. Innere Medizin. Köln; 2007.

Hettenkofer HJ. Rheumatologie. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2003.

Karow T, Lang-Roth R. Pharmakologie und Toxikologie. 15. Auflage. Pulheim; 2007.

Manger B, Schmidt KL, Häfner R et al. Checkliste XXL Rheumatologie. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2005.

Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage. München: Urban&Fischer; 2004.

Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 4. Auflage. Heidelberg: Springer; 2008.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACA	Anti Centromer Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti ds DNS AK	Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure
ARA	American Rheumatism Association, heutige Bezeichnung: American College of Rheumatology (ACR)
AS	Ankylosierende Spondylitis
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CCP	Cyclisches Citrullierendes Peptid
CMC	Carpometacarpalgelenk
CREST	Sonderform der SSc mit Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ö(E)sophagus-motilitätsstörung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
DIP	Distales Interphalangealgelenk
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DNSS	Deutsches Netzwerk für systemische Sklerose
dSSc	Diffuse Systemische Sklerose
ENA	Extrahierbare Nukleäre Antikörper
EULAR	European League Against Rheumatism
EUSTAR	EULAR Scleroderma Trials and Research Group
HLA B27	Humanes Leukozyten Antigen B27
LF	Lungenfibrose
ISSc	Limitierte Systemische Sklerose

MCP	Metacarpophalangealgelenk
MK	Mischkollagenose, Synonyma: MCTD = mixed connective tissue disease, Sharp-Syndrom
mRSS	modifizierter Rodnan Skin Score
MRT	Magnetresonanztomografie
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MTX	Methotrexat
Mw	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten
PAH	Pulmonal Arterielle Hypertonie
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RR	Relatives Risiko
Scl-70	Anti Topoisomerase 1 Antikörper
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SSc	Systemische Sklerose
Tab.	Tabelle
U1-nRNP	nukleäre Antikörper gegen Ribonukleoproteine
ÜK	Überlappungskollagenose

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufteilung der Patienten mit systemischer Sklerodermie nach ihrer Diagnose.....	25
Abbildung 2: Prozentuale Verteilung der betroffenen Organe bei SSc und ÜK. ....	28
Abbildung 3: Prozentuale Verteilung der betroffenen Organe bei SLE. ....	29
Abbildung 4: Therapie des SSc-Gesamtkollektivs. ....	31
Abbildung 5: Diagnoseverteilung der Sklerodermie-Patienten mit Spondylarthropathie. ....	34
Abbildung 6: Anteil der Frauen und Männer an dem SSc-Kollektiv mit Spondylarthropathie. ....	36
Abbildung 7: HWS (04.01.2008) – Erhöhte Strahlentransparenz. Ausgeprägte degenerative Veränderungen mit spondylophytären Ausziehungen im Bereich HWK 4 bis HWK 6. Facettengelenksankylose C3/C4 und Facettengelenksarthrose C5/C6 mit Wirbelkörperversatz zwischen C5/C6. Lysezonen an C4/C5 sowie an C3. Die kleinen Wirbelgelenke sind vermehrt sklerosiert und unregelmäßig konturiert, im Sinne einer abgelaufenen Spondylarthritis.....	39
Abbildung 8: HWS (10.11.2005) - Ventrale Spondylose, Osteochondrose und Spondylarthrose. Suspekte C3/C4 Facettengelenke bei verstärkter Gelenkspaltverschmälerung und irregulärer Begrenzung des Gelenkspaltes. ...	40
Abbildung 9: Beckenübersicht (09.10.2006) - Kreuzdarmbeingelenke komplett ankylosiert und nicht mehr abgrenzbar. Beide Hüftgelenke mit verschmälerten Gelenkspalten, verstärkter Randsklerosierung des Pfannendaches, diskreten osteophytären Ausziehungen und links am Femurkopf umlaufendem Osteophyt. Sakroiliitis Grad IV bds. ....	41
Abbildung 10: LWS-ISG (22.02.2008) - Beidseitige Sakroiliitis Grad IV. Facettengelenksankylose Th12/L1 und L3/L4.....	42
Abbildung 11: LWS (03.03.2008) - Suspekte L3/L4 Facettengelenke mit semizirkulärer Sklerosierung L3/L4. Auffällig ist die ausgeprägte Sklerosierung	



der Facettengelenke mit unregelmäßigem Gelenkspalt über die gesamte LWS. Exzessiv osteophytäre Anlagerungen, zuviel für gering ausgeprägte Bandscheibenveränderungen. ....	43
Abbildung 12: LWS-ISG (06.11.2007) - Die Röntgenuntersuchung der LWS und der IS-Gelenke zeigt das Bild einer IS-Arthritis im bereits fortgeschrittenen Stadium. ....	44
Abbildung 13: LWS-ISG (06.11.2007) - Die Röntgenuntersuchung der LWS zeigt das Bild einer Spondylitis anterior auf Wirbelkörperhöhe L2/L3. Osteochondrose L5/S1 mit deutlichen Facettengelenksarthrosen in den unteren LWS-Segmenten. Am thorako-lumbalen Übergang zeigen sich angedeutete Syndesmophyten. ....	45
Abbildung 14: ISG (19.11.2007) - Pathologische Kontrastmittel-Mehrbelegung in beiden IS-Gelenken im Sinne einer IS-Arthritis mit irregulär begrenztem Gelenkspalt. Ausgeprägte schwarze Flecken im Bereich beider IS-Gelenke als Zeichen für Sklerosierungsareale. Ödematöse Veränderung im Bereich des rechten IS-Gelenkes als Hinweis für ein Entzündungsareal. ....	46
Abbildung 15: LWS (24.01.2005) - Gelenkergüsse und Signalzysten entlang der kleinen Wirbelgelenke, so dass hier von einer Spondylarthritis der kleinen Wirbelgelenke auszugehen ist. ....	47
Abbildung 16: LWS (24.01.2005) - Gelenkergüsse und Signalzysten entlang der kleinen Wirbelgelenke, so dass hier von einer Spondylarthritis der kleinen Wirbelgelenke auszugehen ist. ....	48
Abbildung 17: Anteil der Sklerodermie-Patienten mit Arthritis-Befunden. Radiologisch bezieht sich auf die Röntgendiagnostik, aktive Arthritis auf den klinischen Befund, unterstützt durch Sonografie und / oder MRT. ....	51
Abbildung 18: SSc-Formen der Arthritis-Patienten. ....	54
Abbildung 19: Erkrankungsdauer ab Beginn des Raynaud-Syndroms, der Hautbeteiligung und der Organbeteiligung. ....	56
Abbildung 20: Therapie der Sklerodermie-Patienten mit Arthritis. ....	58

Abbildung 21: Beide Hände d.v. (02.10.2007) - Es zeigen sich Veränderungen im Sinne einer Arthritis, zum Teil mit Fehlstellungen im Bereich der PIP-Gelenke II und III bds. sowie betont im Bereich der DIP-Gelenke II und III rechts bei Gelenkspaltdestruktion und Fehlstellung mit fehlender oder geringer osteophytärer Randreaktion. ....	60
Abbildung 22: Beide Hände d.v. (02.10.2007) - Vereinzelte zystische Aufhellungen im Bereich des rechten Carpus mit pathologischem Radioulnargelenk rechts im Sinne einer Carpusarthritis. ....	61
Abbildung 23: Beide Hände d.v. (09.10.2006) - Bds. deutlich vermehrte Sklerosierung, Gelenkspaltverschmälerung und linksseitig teils auch knöcherne Durchbauung der MCP-Gelenke. Daumensattelgelenk rechtsseitig mit deutlich verstärkter osteophytärer Ausziehung, Randsklerosierung und Gelenkspaltverschmälerung. Osteophytäre Anbauten multipler Gelenke der DIP, PIP und MCP- Reihen, teils auch Kapselverkalkung, insbesondere MCP V, PIP V links, MCP II rechts. Zystische Strukturen im Processus styloideus ulnae linksseitig. ....	62
Abbildung 24: Beide Hände d.v. (01.10.2007) – Pathologisches Radioulnargelenk rechts im Sinne einer Carpusarthritis. ....	63
Abbildung 25: Beide Hände d.v. (15.10.2008) - Abgelaufene Carpusarthritis rechts mit sekundärarthrotischen Veränderungen. Arthritische Veränderungen im Radiocarpal- und Radioulnargelenk rechts. Verschmälerung des rechten Radiocarpalgelenkes mit Ulnarvorschub. Intercarpale Gelenkspaltverschmälerung. Arthritische Veränderungen der PIP-Gelenke mit Subluxationsstellung. ....	64
Abbildung 26: Beide Hände d.v. (13.02.2008) - Fast komplette Ankylose der Carpi bds. nach Arthritis mit sekundärarthrotischen Veränderungen, außerdem mit älteren Zysten durchsetzt, als Hinweis auf stattgehabte Arthritiden mit ausgeprägt pathologischen Radioulnargelenken. Die MCP-Gelenke II und III rechts erosiv verändert. MCP-Gelenk III rechts vermutlich ankylosiert. PIP-Gelenk III links erosiv durchbaut sowie teilweise in Fehlstellung ankylosiert. Ebenfalls Ankylose PIP-Gelenke II und V rechts, Subluxation PIP-Gelenk III	

- rechts. Gelenknah betont leicht erhöhte Strahlentransparenz.  
 Supinationsfehlstellung beider Hände. .... 65
- Abbildung 27: Beide Hände d.v. (06.07.2007) - Leicht erhöhte Strahlentransparenz.  
 Verschmälerung des radiocarpalen Gelenkspaltes links. Ausgedehnte  
 periartikuläre Verkalkungen im Bereich des Diskus distal der Ulna. Schwerste,  
 destruierend anmutende Rhizarthrose bds. Ausgedehnte entzündliche  
 Destruktionen mit Luxationsstellung in den MCP II-III, im MCP II-IV rechts,  
 im MCP III rechts zudem möglicherweise beginnende Ankylosierung. Deutliche  
 konzentrische Gelenkspaltverschmälerung im MCP IV links mit auch hier  
 beginnender Subluxationsstellung. Am ehesten sekundäre, schwere Arthrosen in  
 nahezu sämtlichen Fingerendgelenken, so DIP I, II, IV rechts und I bis V links.  
 Im DIP I links möglicherweise beginnende Ankylosierung. Die Veränderungen  
 in den Fingerendgelenken am ehesten im Rahmen einer destruierenden Arthritis  
 entstanden..... 66
- Abbildung 28: Beide Hände d.v. (14.11.2007) - Kollateralzeichen im Bereich des  
 Carpus rechts mit scheinbar osteophytären Anbauten als Hinweis auf reparative  
 Vorgänge im distalen Radioulnargelenk. Rechtsseitig plumpe Auftreibung des  
 Ulnarköpfchens mit Erweiterung des Gelenkspaltes zwischen Radius und Ulna.  
 ..... 67
- Abbildung 29: Beide Hände d.v. (04.07.2006) - Diffus erhöhte Strahlentransparenz,  
 regelrechte Weichteilzeichnung. Pathologie des rechten Daumensattel- und  
 Radioulnargelenkes. Kontrakturfehlstellung des MCP I rechts mit arthrotischen  
 Modifikationen und vermehrter Sklerose und Gelenkspaltverschmälerung..... 68
- Abbildung 30: Beide Füße dpl. (15.10.2008) - Calcinosis cutis im Bereich der Füße.  
 Abgelaufene Großzehengrundgelenksarthrititis rechts mit  
 Gelenkspaltverschmälerung ohne osteophytäre Anbauten. .... 69
- Abbildung 31: Beide Füße dpl. (11.10.2007) - Im Bereich der Fußwurzel finden sich  
 fleckige Entkalkungen, ferner subchondrale Sklerosierungen und  
 Gelenkspaltverschmälerungen, passend zu einer beidseitigen Fußwurzelarthrititis.  
 Auch im Bereich der MTP-Köpfchen imponieren fleckige Entkalkungen unter  
 Betonung des Köpfchens V rechts als Ausdruck einer Arthritis, jedoch auch  
 unter Einschluss weiterer MTP-Köpfchen. Darüber hinaus finden sich in den

Zehen-PIP- und DIP-Gelenken Zeichen der mäßiggradig ausgeprägten Arthrose. .....	70
Abbildung 32: Beide Füße dpl. (13.12.2007) - Erosive Veränderungen an den MTP- Gelenken III, IV und V rechts. Subluxationsstellung der Großzehe rechts. ....	71
Abbildung 33: Beide Füße dpl. (11.01.2008) - Erhöhte Strahlentransparenz. Großzehengrundgelenk links vereinbar mit Z.n. Arthritis mit sekundärarthrotischen Veränderungen, rechtsseitig weniger ausgeprägt. Kleine zystische Veränderungen an den MTP-Köpfchen II, III und V rechts sowie II bis V links. ....	72
Abbildung 34: Fuß seitlich (09.10.2006) - Linksseitig zystische Aufhellungsstrukturen im Os naviculare bei vermehrter Sklerosierung des Talonavikulargelenkes, erhaltenem Gelenkspalt. Radiologisch Hinweise auf ältere Arthritis im Talonavikulargelenk links. Glatt begrenzter plantarer Fersensporn. ....	73
Abbildung 35: Kniegelenke bds. (28.04.2006) - Regelrechte Strahlentransparenz bei gelenknah kleinen Aufhellungsstrukturen. Rechts fortgeschrittene konzentrische Gelenkspaltverschmälerung mit gelenknah bandförmiger subchondraler Demineralisierung im Interkondylarbereich, gering vermehrter Sklerose und geringen osteophytären Anbauten am lateralen Gelenkspalt. Insgesamt Bild einer Gonitis mit sekundärer Gonarthrose. Gesunde kontralaterale Seite im Vergleich. ....	74
Abbildung 36: Beide Hände (09.08.2007) – Die MRT-Untersuchung zeigt eine ausgeprägte und hochaktive Carpusarthritis nahezu isoliert im Handgelenk mit Knochenmarködem und ausgeprägter Synovialitis. ....	75
Abbildung 37: Hand (09.08.2007) – Die MRT-Untersuchung zeigt eine ausgeprägte und hochaktive Carpusarthritis im Handgelenk mit Knochenmarködem und ausgeprägter Synovialitis. ....	75
Abbildung 38: Beide Hände (09.08.2007) – Ausgeprägte Gewebevermehrung im Handgelenk. ....	76
Abbildung 39: Beide Füße (19.05.2008) – Es besteht eine Synovialitis mit Kapselabhebung im PIP II links. ....	76

Abbildung 40: Assoziation von Sklerodermie-Form und Geschlecht. ....	78
Abbildung 41: Organbeteiligung aufgeschlüsselt nach der Sklerodermie-Form. ....	79
Abbildung 42: Anteil der Autoantikörper der Sklerodermie-Formen. ....	80

### 8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Durchschnittliches Alter/ Manifestationsalter in Jahren und Geschlecht.	26
Tabelle 2: Epidemiologische und klinische Daten der SSc-Patienten und der Vergleichsgruppen. ....	27
Tabelle 3: Immunsuppressive Therapie und durchschnittliche Kortisondosis der Patienten. ....	30
Tabelle 4: Immunsuppressive Therapie der Patienten mit SSc, SLE und ÜK. ....	32
Tabelle 5: Anzahl der Patienten mit axialem Befall. Nachweis der Spondylarthropathie radiologisch, in 2 Patienten mit Sklerodermie kernspintomographisch (*p=0,06 SSc vs. SLE+ÜK im exakten Fisher Test, RR = rel. Risiko + 95% Konfidenz). ....	33
Tabelle 6: Charakteristika der Patienten mit und ohne Spondylarthropathie (PAH entspricht pulmonal arterieller Hypertonie); (*p=0,13 im Mann und Whitney U-Test). ....	35
Tabelle 7: Organbeteiligung der Patienten mit SSc (mit und ohne Spondylarthropathie). ....	37
Tabelle 8: Medikamenten-Anamnese der Patienten mit SSc (mit und ohne Spondylarthropathie). ....	38
Tabelle 9: Detaillierte Darstellung der immunsuppressiven Therapie. ....	38
Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit peripherem Befall. Nachweis der Arthritis radiologisch und/oder. ....	50
Tabelle 11: Lokalisation der peripheren Arthritiden der SSc-Patienten. ....	52
Tabelle 12: Übersicht der peripheren Arthritiden der Patienten mit Überlappungskollagenose. ....	52
Tabelle 13: Darstellung der peripheren Arthritiden der SLE-Patienten. ....	52
Tabelle 14: Organbeteiligung der Patienten mit SLE. ....	53
Tabelle 15: Therapie der SLE-Patienten. ....	53

Tabelle 16: Charakteristika der Patienten mit und ohne peripherer Arthritis (*p=0,02 im Mann und Whitney U-Test).....	55
Tabelle 17: Organbeteiligung der Patienten mit SSc mit und ohne Arthritis. ....	57
Tabelle 18: Therapie der SSc-Patienten.....	57
Tabelle 19: Übersicht über die immunsuppressive Therapie der 12 Arthritispatienten. .....	59
Tabelle 20: Altersspezifische Darstellung der Subtypen in Jahren.....	77
Tabelle 21: Diagnostizierte pathologische Laborparameter der Patienten mit Sklerodermie und der Patienten mit einer Überlappungskollagenose und ausgewählte Laborparameter der Patienten mit SLE im Überblick.....	82
Tabelle 22: Übersicht der Entzündungsparameter der SSc-Patienten mit/ohne periphere Arthritiden.....	82

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen  
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the  
electronic version of the paper.**



## **8.5 Präsentation von Teilen der Dissertation**

09/2008                      36. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie  
DGRh gemeinsam mit der 22. Jahrestagung der Assoziation  
für Orthopädische Rheumatologie ARO in Berlin/Deutschland

**F. Özden, T. Schmeiser, P. Saar, U. Müller-Ladner, R.  
Dinser**

Skeletale Manifestation der Sklerodermie

Vaskulitiden und Kollagenosen 09/2008, VK2.01

Die Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit wurden in dem folgenden Manuskript  
verwendet:

**T. Schmeiser, J. Pons-Kuehnemann, F. Özden, U. Müller-Ladner, R. Dinser**

Arthritis bei Patienten mit systemischer Sklerodermie – eine Metaanalyse

## 8.6 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt an erster Stelle Herrn Dr. med. R. Dinser für die Überlassung des interessanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes. Insbesondere danke ich ihm für seine hervorragende und geduldige Betreuung, Einarbeitung, Zusammenarbeit und kritische Durchsicht dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau P. Saar und Herrn T. Schmeiser, die jederzeit für Fragen und Probleme ansprechbar waren und mir mit wichtigen Anregungen im Verlauf der Arbeit zur Seite gestanden haben, sowie allen Mitarbeitern der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim für die allzeit gute Zusammenarbeit und nette Atmosphäre.

Ebenso gilt mein aufrichtiger Dank dem Ärztlichen Direktor der Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Herrn Prof. Dr. med. U. Müller-Ladner, sowie dem stellvertretenden Leiter, Herrn Prof. Dr. med. U. Lange, für die spannende und lehrreiche Zeit in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim während meines Praktischen Jahres und den fachlich und menschlich hervorragenden Führungsstil.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Kommilitonin und gleichzeitig sehr guten Freundin Hildegard Maria Anna Harren und ihrer lieben Schwester Susanne Harren besonders danken, die mir bei der Ausarbeitung des Textes und der Abbildungen am PC bzw. bei der Korrektur geholfen haben. Während der Fertigstellung der Arbeit haben mich meine Eltern Miyase und Mehmet Özden sowie meine Geschwister Eda Ennulat, Ali Riza Özden, Gülcehre Pürmüs, Menekse Pehlivan und Kadir Özden mit viel Geduld, Verständnis und dauerhaften Rückhalt begleitet und mir mit ihrer Unterstützung dieses Studium erst ermöglicht.